

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 645 019

(21) N° d'enregistrement national : 89 04139

(51) Int Cl⁸ : A 61 K 31/085, 31/165; C 07 C 43/174, 93/00, 43/00.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 30 mars 1989.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 40 du 5 octobre 1990.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : Société anonyme dite : FOURNIER INNOVATION ET SYNERGIE — FR.

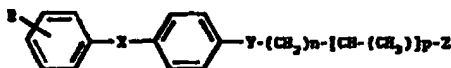
(72) Inventeur(s) : Patrice Renaut ; François Bellamy ; Thierry Boucher.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : S.A. Fedit-Loriot.

(54) Inhibiteurs de la mono-amine oxydase, leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique.

(57) La présente invention concerne en tant que produits industriels nouveaux, les composés choisis parmi :
à les composés de formule :



dans laquelle :

- R représente un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C1-C4, un groupe cyano ou un groupe nitro.
- X représente un groupe $-\text{CH}_2\text{uO}-$ où u est égal à 1 ou 2.
- Y représente une liaison simple, un atome d'oxygène, un groupe $-\text{CONH}-$ ou un groupe $-\text{NHCO}-$.
- n est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4.
- p est égal à 0 ou 1.
- Z représente un groupe OR3 (où R3 représente l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C1-C4 ou un groupe $-\text{COalk}-$ où alk représente un groupe alkyle en C1-C4) ou un groupe NR1R2 (où R1 et R2, identiques ou différents, représentent

chacun l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C1-C4, un groupe $-\text{CH}_2\text{v}-\text{CH}_2\text{OH}$ où v est égal à 1, 2 ou 3. R1 et R2, considérés ensemble, pouvant former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe N-hétérocyclique de 5 à 7 sommets susceptible de contenir un second hétéroatome choisi parmi N, O et S; et.

à leurs sels d'addition lorsque Z représente un groupe NR1R2.

FR 2 645 019 A1

**Inhibiteurs de la mono-amine oxydase, leur procédé de
préparation et leur utilisation en thérapeutique**

5 DOMAINE DE L'INVENTION

La présente invention a trait à de nouveaux inhibiteurs
de la mono-amine oxydase. Elle concerne également leur
utilisation en thérapeutique et leur procédé de
10 préparation.

Les produits selon l'invention agissent sur le système
nerveux central en tant qu'inhibiteurs de la mono-amine
oxydase A (en abrégé IMAO-A) et/ou B (en abrégé IMAO-B)
15 et sont utiles notamment dans le traitement des
pathologies liées aux processus dégénératifs et à
certains états dépressifs, seuls ou en association avec
des précurseurs de mono-amines biogènes.

20 ART ANTERIEUR

On connaît du document de brevet DE-A-2534339 le
composé 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]- α -méthyl-benzène
éthanamine et le composé 4-[(4-chlorophényl)méthoxy]- α -
25 méthyl-benzèneéthanamine en tant qu'intermédiaires de
synthèse dans la préparation de 1-(aralkoxyphényl)-2-
(ou-3)-(bisarylalkylamino)alkanes utiles en tant
qu'agents antihypertenseurs. Dans ce document, il n'est
pas décrit d'application thérapeutique pour lesdits
30 produits intermédiaires.

OBJET DE L'INVENTION

On propose à présent des inhibiteurs de mono-amine
35 oxydase différents des composés antihypertenseurs
décrits dans DE-A-2534339 (i) par leur structure et
(ii) par leur utilité thérapeutique en tant

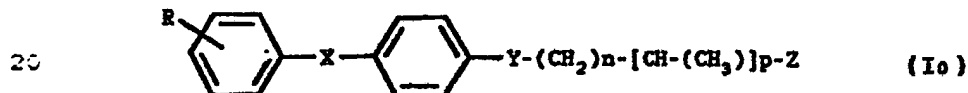
qu'inhibiteurs de la mono-amine oxydase A et/ou B qui est un domaine thérapeutique totalement différent de l'hypertension.

5 Selon un premier aspect de l'invention on vise, en tant que produits industriels nouveaux, les composés de formule I ci-après.

10 Selon un second aspect, on vise le procédé de préparation et l'utilisation en thérapeutique des composés de formule I ci-après.

Les nouveaux inhibiteurs de la mono-amine oxydase selon l'invention sont caractérisés en ce qu'ils sont choisis
15 parmi l'ensemble constitué par :

(i) les composés de formule :



dans laquelle :

- 25 - R représente un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C₁-C₄, un groupe cyano ou un groupe nitro,
- X représente un groupe -(CH₂)_uO- où u est égal à 1 ou 2,
30 - Y représente une liaison simple, un atome d'oxygène, un groupe -CONH- ou un groupe -NHCO-,
- n est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4,
- p est égal à 0 ou 1,
- Z représente un groupe OR₃ (où R₃ représente l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ ou
35 un groupe -COalk- où alk représente un groupe alkyle en C₁-C₄) ou un groupe NR₁R₂ (où R₁ et R₂,

identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe -(CH₂)_v-CH₂OH où v est égal à 1, 2 ou 3, R₁ et R₂, considérés ensemble, pouvant former avec
5 l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe N-hétérocyclique de 5 à 7 sommets susceptible de contenir un second hétéroatome choisi parmi N, O et S), avec la condition supplémentaire que, lorsque simultanément Z représente le groupe
10 NR₁R₂, X représente le groupe CH₂O, Y représente une liaison simple, n = 1, p = 1 et R représente le groupe 4-Cl ou le groupe 3-Cl, alors l'un au moins des groupes R₁ ou R₂ est différent de l'atome d'hydrogène ; et,

15

(ii) leurs sels d'addition lorsque Z représente un groupe NR₁R₂.

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

20

Par halogène, on entend les atomes de fluor, de chlore et de brome et de préférence les atomes de chlore et de fluor.

25 Par groupe alkoxy en C₁-C₄, on entend un groupe de formule C_tH_{2t+1}O où t peut prendre les valeurs entières 1 à 4 et où la partie C_tH_{2t+1} est linéaire ou ramifiée. Le groupe alkoxy préféré est le groupe méthoxy.

30 Par groupe alkyle en C₁-C₄, on entend un groupe de formule C_tH_{2t+1}, linéaire ou ramifié, où t peut prendre les valeurs entières 1 à 4. Le groupe alkyle préféré est le groupe méthyle.

35 Lorsque R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe hétérocyclique, on préfère le groupe morpholinyle et le groupe pipéridinyle. Parmi

les autres groupes NR_1R_2 hétérocycliques qui conviennent selon l'invention on peut notamment citer les groupes pyrrolidinyle, thiomorpholinyle, pipérazinyle, 4-(2-hydroxyéthyl)pipérazinyle, 4-(4-chlorophényl)pipérazinyle et hexaméthylèneimino.

Les produits selon la formule (I₀) où Z représente un groupe NR_1R_2 sont salifiables par les acides minéraux ou organiques. Parmi les acides minéraux, on préfère l'acide chlorhydrique. Parmi les acides organiques, on préfère l'acide fumarique, l'acide maléique, l'acide méthanesulfonique, l'acide oxalique et l'acide citrique.

15 Parmi les composés de formule I₀ selon l'invention on préfère les familles telles que :

20 1) X représente le groupe CH_2O , Y représente une liaison simple, $n = 0, 1, 2$ ou 3 , $p = 1$, Z représente un groupe NR_1R_2 et R, R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus,

25 2) X représente le groupe CH_2O , Y représente l'atome d'oxygène, $n = 1$, $p = 1$, Z représente un groupe NR_1R_2 et R, R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus,

30 3) X représente le groupe $(CH_2)_2O$, Y représente une liaison simple, $n = 2$, $p = 1$, Z représente un groupe NR_1R_2 et R, R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus,

35 4) X représente le groupe CH_2O , Y représente le groupe CONH, $n = 2$, $p = 0$, Z représente un groupe NR_1R_2 et R, R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus,

5) X représente le groupe CH_2O , Y représente le groupe CONH , $n = 2$, $p = 0$, Z représente un groupe OR_3 et R et R_3 ont les significations indiquées ci-dessus,

5

6) X représente le groupe CH_2O , Y représente le groupe NHCO , $n = 2$, $p = 0$, Z représente un groupe NR_1R_2 et R, R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus,

10

7) X représente le groupe CH_2O , Y représente le groupe NHCO , $n = 2$, $p = 0$, Z représente un groupe OR_3 et R et R_3 ont les significations indiquées ci-dessus,

15

8) X représente le groupe CH_2O , Y représente une liaison simple, $n = 1, 2, 3$ ou 4 , $p = 0$, Z représente un groupe OR_3 et R et R_3 ont les significations indiquées ci-dessus,

20

9) X représente le groupe CH_2O , Y représente une liaison simple, $n = 2$, $p = 1$, Z représente un groupe OR_3 et R et R_3 ont les significations indiquées ci-dessus,

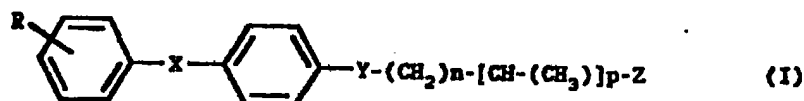
25

10) X représente le groupe CH_2O , Y représente une liaison simple, $n = 3$, $p = 0$, Z représente un groupe NR_1R_2 et R, R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus.

30

Selon l'invention on préconise une composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé choisi parmi l'ensemble
35 constitué par :

(i) les composés de formule :



dans laquelle :

- R représente un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C₁-C₄, un groupe cyano ou un groupe nitro,
- X représente un groupe $-(\text{CH}_2)_u\text{O}-$ où u est égal à 1 ou 2,
- Y représente une liaison simple, un atome d'oxygène, un groupe $-\text{CONH}-$ ou un groupe $-\text{NHCO}-$,
- n est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4,
- p est égal à 0 ou 1,
- Z représente un groupe OR₃ (où R₃ représente l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ ou un groupe $-\text{COalk}-$ où alk représente un groupe alkyle en C₁-C₄) ou un groupe NR₁R₂ (où R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe $-(\text{CH}_2)_v-\text{CH}_2\text{OH}$ où v est égal à 1, 2 ou 3, R₁ et R₂, considérés ensemble, pouvant former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe N-hétérocyclique de 5 à 7 sommets susceptible de contenir un second hétéroatome choisi parmi N, O et S) ; et,

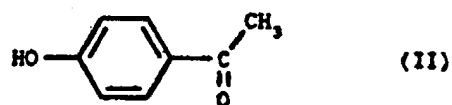
(ii) leurs sels d'addition lorsque Z représente un groupe NR₁R₂.

Les composés de formule I peuvent être préparés selon des méthodes connues en soi par application de mécanismes réactionnels classiques. Selon l'invention

on préconise de préparer les composés de formule I de la manière suivante :

5 Variante A, lorsque X représente le groupe CH_2O , Y représente une liaison simple, $n = 0$, $p = 1$, Z représente un groupe NR_1R_2 et R, R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus,

10 a) on soumet le phénol de formule :



15

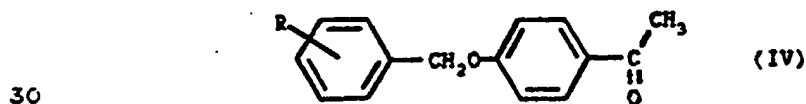
à une substitution nucléophile par un chlorure de benzyle de formule :



20

où R a la signification indiquée ci-dessus,

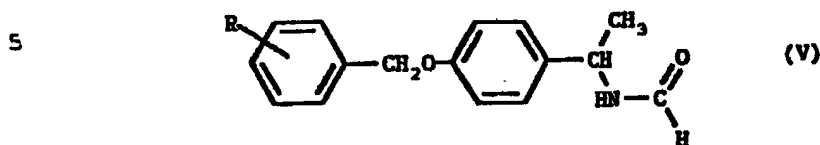
25 par exemple selon une réaction de WILLIAMSON, pour obtenir un éther de formule :



30

où R a la signification indiquée ci-dessus,

b) on traite la cétone de formule IV par le formamide selon une réaction de LEUCKART pour obtenir un composé de formule :



où R a la signification indiquée ci-dessus,

10

c) on procède à une déformylation du composé de formule V, selon les méthodes connues de l'homme de l'art, par exemple par action de l'acide chlorhydrique à une température comprise entre la température ambiante (15-
15 25°C) et la température d'ébullition du milieu réactionnel, pour obtenir un composé de formule I où X représente le groupe CH₂O, Y représente une liaison simple, p = 1, n = 0, R₁ = R₂ = H et R a la signification indiquée ci-dessus,

20

d) si nécessaire, on procède à une mono- ou une di-alkylation selon les méthodes connues de l'homme de l'art, par exemple par action d'un composé mono ou di-halogéné, ou par protection du groupement amino, notament au moyen de di-tert-butyl-dicarbonate de
25 formule O[CO₂C(CH₃)₃]₂, puis alkylation suivie (i) d'une réduction ou (ii) d'une déprotection suivie d'une seconde alkylation, pour obtenir un composé de formule I où X représente le groupe CH₂O, Y représente une
30 liaison simple, p = 1, n = 0 et R, R₁ et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus,

e) si nécessaire, on salifie l'amine ainsi obtenue.

35 On peut aussi accéder aux composés de formule I où R représente un halogène, un groupe alkoxy en C₁-C₄ ou un groupe nitro et R₂ a la signification indiquée ci-

dessus, X représente le groupe CH_2O , Y représente une
liaison simple, $p = 1$, $n = 0$ et $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ par
alkylation, par exemple au moyen d'un iodure d'alkyle,
du composé de formule V puis réduction du composé ainsi
5 obtenu, par exemple au moyen d'aluminohydrure de
lithium ou de trihydrure de bore.

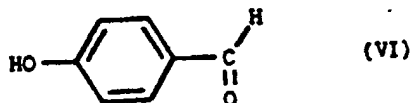
On peut également accéder aux composés de formule I où
X représente le groupe CH_2O , Y représente une liaison
10 simple, $p = 1$, $n = 0$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$ et R a la
signification indiquée ci-dessus par réduction du
composé de formule V, par exemple au moyen
d'aluminohydrure de lithium ou de trihydrure de bore.

15 On peut encore accéder aux composés de formule I où X
représente le groupe CH_2O , Y représente une liaison
simple, $p = 1$, $n = 0$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_2\text{-alk'}$ (où alk'
représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle
linéaire ou ramifié en $\text{C}_1\text{-C}_3$) et R a la signification
20 indiquée ci-dessus par acylation du composé de formule
I où X représente le groupe CH_2O , Y représente une
liaison simple, $p = 1$, $n = 0$ et $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$ selon les
méthodes connues de l'homme de l'art puis réduction du
composé obtenu, par exemple au moyen d'aluminohydrure
25 de lithium ou de trihydrure de bore.

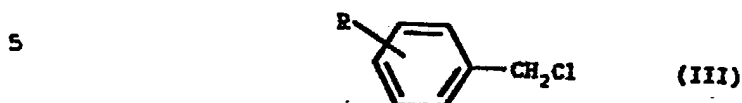
Variante B, lorsque X représente le groupe CH_2O , Y
représente une liaison simple, $n = 1$, $p = 1$, Z
représente un groupe NR_1R_2 , R représente un halogène ou
30 un groupe alkoxy en $\text{C}_1\text{-C}_4$ et R_1 , R_2 ont les
significations indiquées ci-dessus,

a) on soumet le phénol de formule :

35



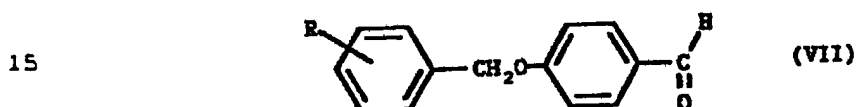
à une substitution nucléophile par un chlorure de benzyle de formule :



où R a la signification indiquée ci-dessus,

10

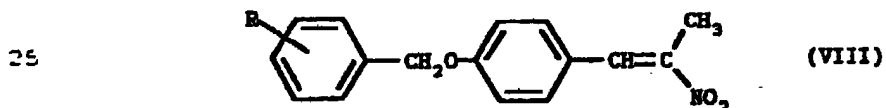
par exemple selon une réaction de WILLIAMSON, pour obtenir un éther de formule :



où R a la signification indiquée ci-dessus,

20

b) on traite l'aldéhyde de formule VII par le nitroéthane, par exemple selon une réaction de KNOEVENAGEL, pour obtenir un composé de formule :



où R a la signification indiquée ci-dessus,

30

c) on réduit le nitro-alcène VIII ainsi obtenu, notamment en présence d'aluminohydrure de lithium pour obtenir un composé de formule I où X représente le groupe CH₂O, Y représente une liaison simple, p = 1, n = 1, R₁ = R₂ = H et R a la signification indiquée ci-dessus,

35

d) si nécessaire, on procède à une mono- ou une di-alkylation, notamment par action d'un composé mono ou di-halogéné, ou par protection du groupement amino, notamment au moyen de di-tert-butyl-dicarbonate, puis alkylation suivie (i) d'une réduction ou (ii) d'une déprotection suivie d'une seconde alkylation, pour obtenir un composé de formule I où X représente le groupe CH_2O , Y représente une liaison simple, $p = 1$, $n = 1$ et R , R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus,

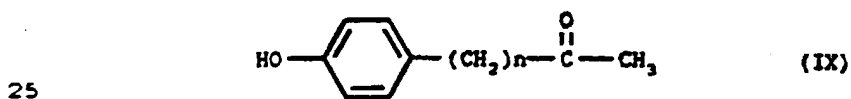
e) si nécessaire, on salifie l'amine ainsi obtenue,

15

Variante C, lorsque X représente le groupe CH_2O ou le groupe $(\text{CH}_2)_2\text{O}$, Y représente une liaison simple, $n = 2$ ou 3, $p = 1$, Z représente un groupe NR_1R_2 et R , R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus,

20

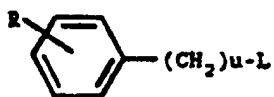
a) on soumet le phénol de formule :



où $n = 2$ ou 3,

à une substitution nucléophile par un composé de formule :

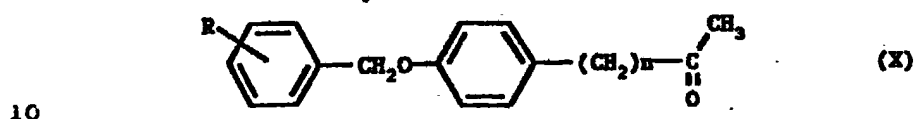
30



35

où u et R ont les significations indiquées ci-dessus et où L représente un groupe labile, comme par exemple l'atome de chlore ou le groupe mésyle,

5 par exemple selon une réaction de WILLIAMSON, pour obtenir un éther de formule :



où $n = 2$ ou 3 et R a la signification indiquée ci-dessus,

15 b) on soumet la cétone X ainsi obtenue à une amination réductrice, par exemple selon la méthode de BORCH, pour obtenir un composé de formule I où X représente le groupe CH_2O , Y représente une liaison simple, $p = 1$, $n = 2$ ou 3 et R, R_1 et R_2
 20 ont les significations indiquées ci-dessus,

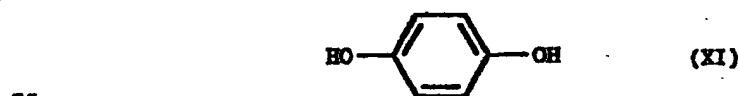
c) si nécessaire, on salifie l'amine ainsi obtenue.

25

Variante D, lorsque X représente le groupe CH_2O , Y représente l'atome d'oxygène, $n = 1$, $p = 1$, Z représente un groupe NR_1R_2 et R, R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus,

30

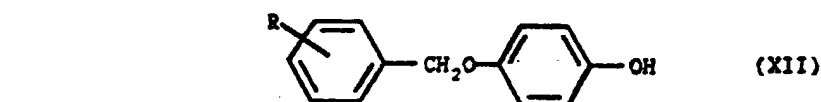
a) on soumet l'hydroquinone de formule :



à une substitution nucléophile par un chlorure de benzyle de formule :

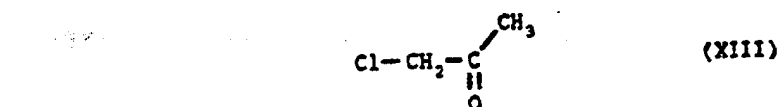


où R a la signification indiquée ci-dessus, par exemple selon une réaction de WILLIAMSON, pour obtenir un éther de formule :

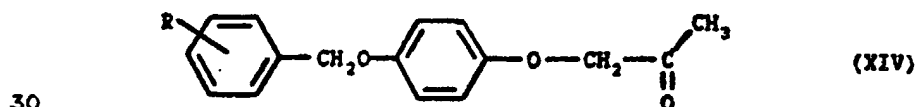


15 où R a la signification indiquée ci-dessus,

b) on soumet le phénol XII ainsi obtenu à une substitution nucléophile par la chloroacétone de formule :



25 pour obtenir un éther de formule :



où R a la signification indiquée ci-dessus,

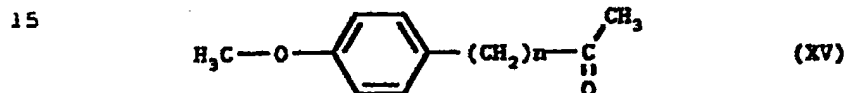
35 e) on soumet la cétone XIV ainsi obtenue à une amination réductrice, par exemple selon la méthode de BORCH, pour obtenir un composé de formule I où X représente le groupe CH2O, Y représente l'atome

d'oxygène, $n = 1$, $p = 1$, Z représente un groupe NR_1R_2 et R, R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus,

5 d) si nécessaire, on salifie l'amine ainsi obtenue.

10 Variante E, lorsque X représente le groupe CH_2O , Y représente une liaison simple, $n = 1, 2, 3$ ou 4 , $p = 1$, Z représente un groupe NR_1R_2 et R, R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus,

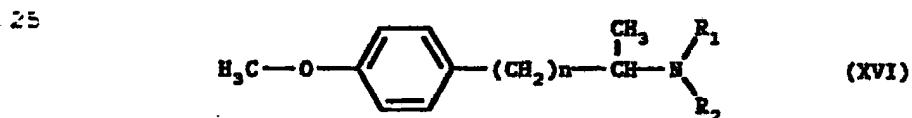
a) on soumet la cétone de formule :



où n est égal à 1, 2, 3 ou 4

20

à une amination réductrice, par exemple selon la méthode de BORCH, pour obtenir un composé de formule :

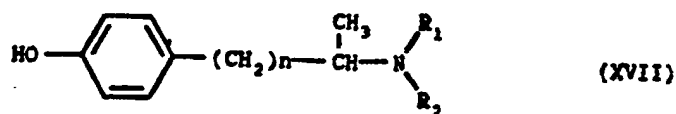


30

où n, R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus,

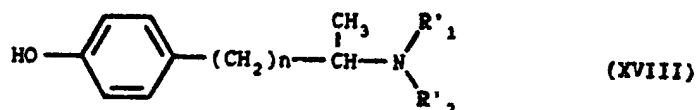
b) le composé de formule XVI est soumis à une déméthylation selon une méthode connue en soi,

notamment en présence d'un acide pour obtenir un phénol de formule :



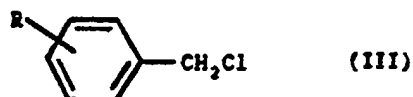
où n, R₁ et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus,

10 c) si nécessaire on procède à une protection du groupement amino, notamment au moyen de diterbutyldicarbonate pour obtenir un phénol de formule :



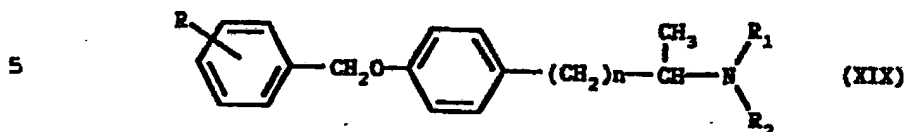
20 où n a la signification indiquée ci-dessus et où R'₁ et R'₂ ont les significations indiquées ci-dessus ou peuvent représenter un groupe protecteur comme par exemple le t-butyloxycarbonate,

25 d) le phénol de formule XVIII est soumis à une substitution nucléophile par un chlorure de benzyle de formule :



où R a la signification indiquée ci-dessus,

par exemple selon une réaction de WILLIAMSON pour obtenir un éther de formule :



où R, n, R₁ et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus,

10

e) si nécessaire on procède à une déprotection pour obtenir un composé de formule I où X représente le groupe CH₂O, Y représente une liaison simple, p = 1, n = 1, 2, 3 ou 4, Z représente un groupe NR₁R₂ et R, R₁ et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus,

15

f) si nécessaire, on salifie l'amine ainsi obtenue.

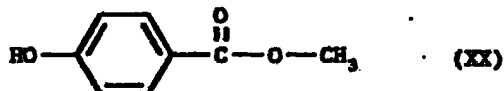
20

Variante F, lorsque X représente le groupe CH₂O, Y représente le groupe CONH, n = 2, p = 0, Z représente un groupe NR₁R₂ ou un groupe OH et R, R₁ et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus,

25

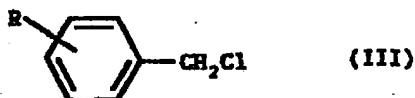
a) on soumet le phénol de formule :

30



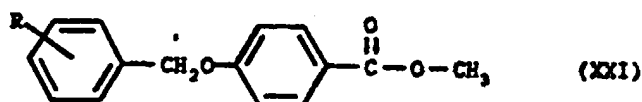
à une substitution nucléophile par un chlorure de benzyle de formule :

35



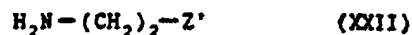
où R a la signification indiquée ci-dessus,

5 par exemple selon une réaction de WILLIAMSON, pour obtenir un éther de formule :



où R a la signification indiquée ci-dessus,

15 b) on soumet l'ester ainsi obtenu à une substitution nucléophile par une base de formule :



20

où Z' représente un groupe OH ou un groupe NR_1R_2 où R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus où représentent un groupe protecteur, comme par exemple le groupe t-butyloxycarbonate,

25

c) si nécessaire on déprotège le composé ainsi obtenu pour obtenir un composé de formule I où X représente le groupe CH_2O , Y représente le groupe CONH , $n = 2$, $p = 0$, Z représente un groupe NR_1R_2 ou un groupe OH et R , R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus,

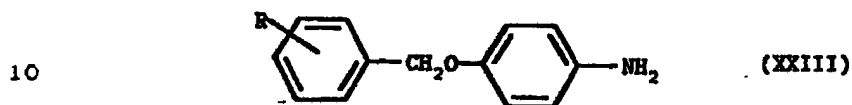
30

d) si nécessaire, on salifie l'amine obtenue quand Z' représente un groupe NR_1R_2 .

35

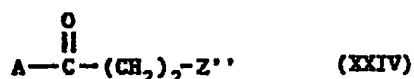
Variante G, lorsque X représente le groupe CH_2O , Y représente le groupe NHCO , $n = 2$, $p = 0$, Z représente un groupe NR_1R_2 ou un groupe OR'_3 où R'_3 représente l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$ et R, R₁ et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus,

a) on soumet une amine de formule :



où R a la signification indiquée ci-dessus,

15 à une acylation par un composé de formule :



20

où A représente un atome d'halogène, un groupe OH ou une liaison simple, Z'' représente un atome d'oxygène lié par A au groupe CO lorsque A représente une liaison simple ou Z'' représente un groupe NR_1R_2 où R₁ et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus ou représentent un groupe protecteur, notamment le groupe t-butyloxy carbonate, ou Z'' représente un groupe OR'_3 où R'_3 a la signification indiquée ci-dessus,

30

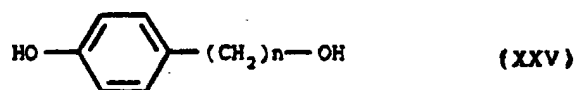
b) si nécessaire on déprotège le composé ainsi obtenu pour obtenir un composé de formule I où X représente le groupe CH_2O , Y représente le groupe NHCO , $n = 2$, $p = 0$, Z représente un groupe NR_1R_2 ou un groupe OR'_3 et R, R₁, R₂ et R'_3 ont les significations indiquées ci-dessus,

35

c) si nécessaire on salifie l'amine ainsi obtenue quand Z représente un groupe NR_1R_2 .

5 Variante B, lorsque X représente le groupe CH_2O , Y représente une liaison simple, n est égal à 1, 2, 3 ou 4, p = 0, Z représente un groupe OR_3 et R , R_3 ont les significations indiquées ci-dessus,

10 a) on soumet le phénol de formule :

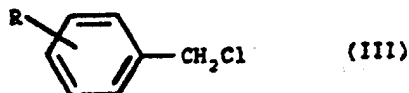


15

où n a la signification indiquée ci-dessus,

à une substitution nucléophile par un chlorure de benzyle de formule :

20



25

où R a la signification indiquée ci-dessus,

par exemple selon une réaction de WILLIAMSON,

30 pour obtenir un composé de formule I où R_3 représente l'atome d'hydrogène,

b) si nécessaire, on soumet le composé ainsi obtenu :

35

(i) à une alkylation selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par action d'un iodure

d'alkyle, pour obtenir un composé de formule I où R_3 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 , ou

(ii) à une estérification selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par action d'un anhydride ou d'un chlorure d'acide, pour obtenir un composé de formule I où R_3 représente un groupe $-COalk-$ où alk représente un groupe alkyle en C_1-C_4 .

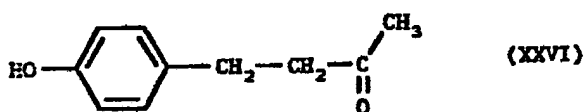
10

Variante I, lorsque X représente le groupe CH_2O , Y représente une liaison simple, n est égal à 2, p = 1, Z représente le groupe OR_3 et R_1 , R_3 ont les significations indiquées ci-dessus,

15

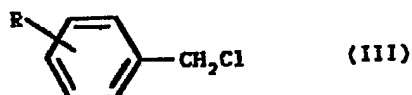
a) on soumet le phénol de formule :

20



à une substitution nucléophile par un chlorure de benzyle de formule :

25



30

où R à la signification indiquée ci-dessus,

par exemple selon une réaction de WILLIAMSON,

35

b) on soumet la cétone ainsi obtenue à une réduction selon une méthode connue en soi, notamment par action du tétrahydroborure de sodium,

c) si nécessaire on soumet le composé ainsi obtenu :

5 (i) à une alkylation selon les méthodes connues de l'homme de l'art, par exemple par action d'un iodure d'alkyle, pour obtenir un composé de formule I où R₃ représente un groupe alkyle en C₁-C₄, ou

10 (ii) à une estérification selon les méthodes connues de l'homme de l'art, notamment par action d'un anhydride ou d'un chlorure d'acide, pour obtenir un composé de formule I où R₃ représente un groupe -COalk- où alk représente un groupe alkyle en C₁-C₄.

20 L'invention sera mieux comprise à la lecture qui va suivre d'exemples de préparation d'un certain nombre de composés de formule I et de résultats des essais biochimiques entrepris avec un certain nombre de composés selon l'invention.

25 Ces exemples et résultats sont donnés pour illustrer l'invention sans toutefois la limiter dans sa portée. En particulier, l'homme de l'art pourra, à l'aide de ses connaissances et sans sortir du cadre de l'invention, apporter des modifications qui pourront
30 néanmoins s'écarter sensiblement de la description qui en est donnée.

PREPARATION I**Obtention de méthyl (4-(3-chlorobenzoyloxy)phényl) méthanone**

5

A une suspension de 5,9 g (246 mmoles) d'hydruure de sodium dans 200 ml de diméthylformamide anhydre à 0°C, est ajoutée en 1,5 heure sous atmosphère d'azote, une solution de 30 g (220 mmoles) d'acétyl-4-phénol dans
10 300 ml de diméthylformamide anhydre. Le mélange est agité 1 heure à 0°C, puis on ajoute une solution de 40,6 g (252 mmoles) de chlorure de métachlorobenzyle dans 50 ml de diméthylformamide anhydre. Le mélange est agité une nuit à température ambiante puis est versé
15 sur 1,5 litre d'eau glacée. On obtient 56,38 g (rendement : 98 %) du produit attendu sous forme d'un solide fondant à 78°C.

20 **PREPARATION II****Obtention de N-[1-(4-(3-chlorobenzoyloxy)phényl)éthyl]-formamide**

25 Un mélange de 13 g (50 mmoles) du produit obtenu à la préparation I, de 15,75 g (350 mmoles) de formamide et 6,9 g (150 mmoles) d'acide formique est agité à 190°C pendant 7 heures. Le milieu réactionnel refroidi à température ambiante (15-25°C) est dilué par 200 ml
30 d'eau. Le produit est extrait par 2 fois 200 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées 3 fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous vide. On obtient 14,5 g de produit brut. Par recristallisation
35 de l'éther, on obtient 9,05 g (rendement : 62 %) du produit attendu fondant à 79°C.

PREPARATION III

Obtention de 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]- α -méthyl-
5 benzèneméthanamine (exemple 4)

Une suspension de 2,31 g (8 mmoles) du produit obtenu à la préparation II, dans 100 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 3 M est portée à 100°C pendant 45
10 minutes. Le milieu réactionnel refroidi à température ambiante est extrait par 3 fois 200 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous vide. Le solide obtenu est trituré avec de l'éther, filtré puis partagé
15 entre une solution saturée de bicarbonate de sodium et de l'éther. La phase aqueuse est extraite 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous vide. On obtient 1,59 g (rendement : 76 %) d'une huile
20 qui cristallise à -18°C. Le chlorhydrate de cette huile (exemple 4') fond à 141°C.

PREPARATION IV

25

Obtention de N-méthyl-4-[(3-chlorophényl)méthoxy]- α -méthyl-benzèneméthanamine (exemple 1)

A une suspension de 0,39 g (10,4 mmoles)
30 d'aluminohydrure de lithium dans 30 ml d'éther anhydre est ajoutée en 0,5 heure sous azote une solution de 1,5 g (5,2 mmoles) du produit obtenu à la préparation II dans 75 ml d'éther anhydre. Le mélange est porté à reflux de l'éther pendant 1 heure. Le milieu
35 réactionnel est refroidi à température ambiante puis est hydrolysé par addition très lente de 0,38 ml d'eau puis 0,38 ml d'une solution aqueuse de soude à 15 %,

puis 1,2 ml d'eau. Le mélange est agité 1 heure puis du sulfate de magnésium est ajouté et le mélange est à nouveau agité 1 heure. L'alumine et le sulfate de magnésium formés sont filtrés et lavés à l'éther avant
5 d'être écartés. Les phases organiques rassemblées sont évaporées sous vide et on obtient 1,1 g (rendement : 77 %) du produit attendu sous forme d'une huile dont on peut former le maléate (exemple 1') fondant à 105°C puis 126°C (double point de fusion).

10

PREPARATION V

Obtention de N-[1-(4-(3-chlorobenzoyloxy)phényl)
15 éthyl]-acétamide

Un mélange de 0,80 g (3,06 mmoles) du produit obtenu à la préparation III, de 0,63 g (6 mmoles) d'anhydride acétique, de 0,71 g (9 mmoles) de pyridine et de 40 ml
20 de chlorure de méthylène anhydre est agité pendant 5 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué par 200 ml d'acétate d'éthyle et lavé 2 fois par une solution d'acide chlorhydrique 1 M, puis à la saumure. La phase organique est séchée sur sulfate de
25 magnésium et évaporée. On obtient 0,80 g (rendement : 86 %) du produit attendu fondant à 103-104°C.

PREPARATION VI

30

Obtention de N-éthyl-4-[(3-chlorophényl)méthoxy]- α -méthyl-benzène-méthanamine (exemple 5)

A une suspension de 0,38 g (10 mmoles) d'aluminohydrure de lithium dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre, une
35 solution de 0,74 g (2,44 mmoles) du produit obtenu à la préparation V dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre

est ajoutée en 10 minutes. Le mélange résultant est porté à reflux durant 3,5 heures puis refroidi à température ambiante et hydrolysé avec précaution par addition successive de 0,38 ml d'eau, 0,38 ml d'une
5 solution aqueuse de soude à 15 % (p/v) et 1,2 ml d'eau. Le mélange est agité 1 heure puis est dilué par de l'éther. Le solide formé est filtré puis lavé à l'éther. Les phases organiques sont évaporées sous vide. On obtient 0,68 g (rendement : 96 %) d'une huile
10 incolore dont on peut former le chlorhydrate (exemple 5') qui fond à 203°C.

PREPARATION VII

15

Obtention de N-méthyl-N-[1-(4-(3-chlorobenzoyloxy)phényl)éthyl]-formamide

A une suspension refroidie à 0°C de 0,36 g (15,2
20 mmoles) d'hydruure de sodium dans 20 ml de diméthylformamide anhydre est ajoutée sous atmosphère d'azote une solution de 4 g (13,8 mmoles) du produit obtenu à la préparation II dans 50 ml de diméthylformamide anhydre. Le mélange est agité 4
25 heures à température ambiante, refroidi à 0°C, puis une solution de 4,26 g (30 mmoles) d'iodure de méthyle dans 10 ml de diméthylformamide anhydre est additionnée. Le mélange est agité 12 heures à température ambiante, puis est versé sur de l'eau glacée. Le composé attendu
30 est extrait à l'éther. Les phases organiques sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur sulfate de magnésium puis évaporées sous vide. On obtient 4,1 g (rendement : 97 %) du produit attendu fondant à 70-72°C.

35

PREPARATION VIII

Obtention de N,N-diméthyl-4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-
α-méthyl-benzène-méthanamine (exemple 7)

5

Selon le mode opératoire décrit à la préparation IV, au
départ de 4,19 g (13,8 mmoles) du produit obtenu à la
préparation VII et de 1,05 g (27,6 mmoles)
d'aluminohydruure de lithium, on obtient 3,60 g
10 (rendement : 90 %) du produit attendu sous forme d'une
huile dont le citrate (exemple 7') fond à 114°C.

PREPARATION IX

15

Obtention de 1-chloro-3-[[4-(2-nitro-1-propenyl)
phénoxy]-méthyl]-benzène

Un mélange de 2,47 g (0,01 mole) de 4-(3-
20 chlorobenzoyloxy)-benzaldéhyde, de 0,45 g d'acétate
d'ammonium et de 10 ml de nitroéthane est chauffé
pendant 1 heure et 30 minutes à 100°C. Le milieu
réactionnel obtenu est partiellement évaporé sous vide
et 20 ml d'éther sont ajoutés. Après 3 heures à 20°C
25 les cristaux obtenus sont filtrés puis dissous dans
100 ml de chlorure de méthylène. La phase organique
obtenue est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de
magnésium et évaporée. On obtient 1,51 g (rendement :
50 %) du produit attendu fondant à 118°C.

30

PREPARATION X

Obtention de 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]- α -méthyl-benzèneéthanamine (exemple 2)

- 5 Une solution de 1,50 g (0,493 mmole) du produit obtenu à la préparation IX dans 20 ml de tétrahydrofuranne est ajoutée lentement sous argon à une suspension de 0,85 g (22 mmole) d'aluminohydrure de lithium. Après 20
- 10 minutes d'agitation à 20°C, le milieu est hydrolysé par addition de 4 ml d'eau puis 2 ml de NaOH 1N. Après une heure d'agitation, le précipité est filtré puis lavé à l'éther. Les filtrats obtenus sont séchés sur carbonate de sodium puis les solvants sont évaporés sous pression
- 15 réduite. On obtient 1,20 g (rendement : 88 %) d'une huile dont le maléate (exemple 2') fond à 148°C.

PREPARATION XI

- 20 Obtention de N-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-4-[(3-chlorophényl)méthoxy]- α -méthyl-benzèneéthanamine

- A une solution refroidie à 0°C de 5,69 g (20,6 mmole) du produit obtenu à la préparation X dans 100 ml de dioxanne et 15 ml d'eau sont ajoutées successivement
- 25 3,2 g (31,7 mmole) de triéthylamine puis une solution de 5,4 g (24,7 mmole) de di-tert-butyl-dicarbonate dans 10 ml de dioxanne. Après 1,5 heure d'agitation à
- 30 0°C, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite pour donner un résidu qui est partagé entre de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution d'hydrogénosulfate de sodium à 5 % dans l'eau, à l'eau saturée de chlorure de sodium,
- 35 séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (de granulométrie moyenne 70-35 μ m) en éluant

avec un mélange acétate d'éthyle/hexane (15/85) (v/v).
On obtient 5,08 g (rendement : 67 %) du produit attendu
qui fond à 85°C.

5

PREPARATION XII

Obtention de N-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-N-méthyl-4-
[(3-chlorophényl)méthoxy]- α -méthyl-benzèneéthanamine

10

Selon le mode opératoire décrit à la préparation III,
au départ de 4,72 g (0,0125 mole) du produit obtenu à
la préparation XI, de 0,53 g (0,0175 mole) d'hydruure de
sodium et de 0,94 cm³ d'iode de méthyle on obtient
15 4,3 g (rendement : 88 %) du produit attendu sous forme
d'une huile dont la pureté est jugée suffisante pour
poursuivre les synthèses.

20 **PREPARATION XIII**

Obtention de N-méthyl-4-[(3-chlorophényl)méthoxy]- α -
méthyl-benzèneéthanamine (exemple 10)

25 A une solution refroidie à 0°C de 3,95 g (10,1 mmoles)
du produit obtenu à la préparation XII dans 20 ml de
chlorure de méthylène est additionnée sous atmosphère
d'azote, une solution de 10 ml d'acide
trifluoroacétique dans 10 ml de chlorure de méthylène.
30 Le mélange est conservé 0,5 heure à 0°C puis concentré
sous vide. Le résidu est partagé entre une solution
d'hydroxyde de sodium 1 M dans l'eau et de l'acétate
d'éthyle. Après extraction à l'acétate d'éthyle, lavage
avec un peu d'eau saturée de chlorure de sodium puis
35 évaporation du solvant sous pression réduite, on
obtient 2,75 g (rendement : 94 %) du produit attendu

sous forme d'huile dont le fumarate (exemple 10') fond à 174°C.

5 PREPARATION XIV

Obtention de N,N-diméthyl-4-[(3-chlorophényl)méthoxy]- α -méthyl-benzèneéthamine (exemple 14)

- 10 A une suspension de 1,01 g (26,5 mmoles) d'aluminohydru de lithium dans 100 ml d'éther anhydre est additionnée à 0°C sous atmosphère d'azote une solution de 3,47 g (8,9 mmoles) du composé obtenu à la préparation XII dans 50 ml d'éther anhydre. Le mélange
- 15 est porté au reflux de l'éther durant 3 heures puis, après refroidissement, est hydrolysé avec précaution par addition de 2,8 ml d'eau, puis 2,8 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 15 % (p/v) dans l'eau puis 10,8 ml d'eau. Après 1 heure d'agitation, le
- 20 solide formé est filtré, lavé plusieurs fois à l'éther. Les phases organiques sont évaporées sous pression réduite. On obtient 2,12 g (rendement : 78 %) du produit attendu sous forme d'une huile dont le fumarate (exemple 14') fond à 159°C.

25

PREPARATION XV

Obtention de 4-(4-(3-chlorobenzoyloxy)phényl)-2-butanone

30

- A une solution refroidie à -20°C, de 4-(4-hydroxyphényl)-2-butanone dans 170 ml de diméthylformamide anhydre on ajoute 2,52 g (105 mmoles) d'hydru de sodium par petites fractions sous
- 35 atmosphère d'azote en 1 heure. Le mélange est agité 2 heures à -10°C puis 0,25 heure à température ambiante. Le mélange est refroidi à nouveau à -20°C et est

additionné d'une solution de 17,71 g (110 mmol) de chlorure de 3-chlorobenzyle dans 15 ml de diméthylformamide anhydre. Le mélange réactionnel est gardé 24 heures à 5°C puis est versé sur de l'eau glacée. Le solide formé est filtré puis recristallisé de l'hexane. On obtient 27 g (rendement : 93 %) du produit attendu fondant à 86°C.

10 PREPARATION XVI

Obtention de 4-(4-(3-méthoxybenzyloxy)phényl)-2-butanone

15 Selon le mode opératoire décrit dans la préparation XV, au départ de 15,4 g (0,094 mole) de 4-(4-hydroxyphényl)-2-butanone, de 16,25 g (0,104 mole) de chlorure de 3-méthoxybenzyle et de 2,96 g (0,123 mole) d'hydruure de sodium on obtient 24,2 g (rendement :
20 91 %) du produit attendu fondant à 59°C.

PREPARATION XVII

25 Obtention de 4-(4-(2-chlorobenzyloxy)phényl)-2-butanone

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation XV, au départ de 16,2 g (0,0987 mole) de 4-(4-hydroxyphényl)-2-butanone, de 17,5 g (0,108 mole) de
30 chlorure de 2-chlorobenzyle et de 3,11 g (0,129 mole) d'hydruure de sodium on obtient, après recristallisation d'un mélange toluène/hexane, 21,1 g (rendement : 74 %) du produit attendu fondant à 66°C.

PREPARATION XVIII**Obtention de 4-(4-(4-chlorobenzoyloxy)phényl)-2-butanone**

- 5 Selon le mode opératoire décrit dans la préparation XV,
au départ de 15,77 g (0,096 mole) de 4-(4-
hydroxyphényl)-2-butanone, de 17,01 g (0,106 mole) de
chlorure de 4-chlorobenzyle et de 3,02 g (0,126 mole)
d'hydrure de sodium, on obtient, après
10 recristallisation d'un mélange toluène/hexane, 22,3 g
(rendement : 80 %) du produit attendu fondant à 70°C.

PREPARATION XIX

15

Obtention de 4-(4-(3-cyanobenzoyloxy)phényl)-2-butanone

- Selon le mode opératoire décrit dans la préparation XV,
au départ de 6 g (0,0365 mole) de 4-(4-hydroxyphényl)-
20 2-butanone, de 6,09 g (0,040 mole) de chlorure de 3-
cyanobenzyle et de 1,15 g (0,0382 mole) d'hydrure de
sodium on obtient, après recristallisation d'un mélange
toluène/hexane, 8,60 g (rendement : 84 %) du produit
attendu fondant à 85°C.

25

PREPARATION XX**Obtention de 4-(4-(3-nitrobenzoyloxy)phényl)-2-butanone**

30

- Selon le mode opératoire décrit dans la préparation XV,
au départ de 5 g (0,03 mole) de 4-(4-hydroxyphényl)-2-
butanone, de 5,66 g (0,033 mole) de chlorure de 3-
nitrobenzyle et de 0,95 g (0,0315 mole) d'hydrure de
35 sodium, on obtient 8,13 g du produit attendu
(rendement : 90,5 %) fondant à 84°C.

PREPARATION XXI

Obtention de 4-(4-(3-fluorobenzoyloxy)phényl)-2-butanone

5 Selon le mode opératoire décrit dans la préparation XV, au départ de 5 g (0,03 mole) de 4-(4-hydroxyphényl)-2-butanone, de 4,77 g (0,033 mole) de chlorure de 3-fluorobenzyle et de 0,96 g (0,0315 mole) d'hydrure de sodium, on obtient 5,6 g du produit attendu
10 (rendement : 68,5 %) fondant à 79°C.

PREPARATION XXII

15 Obtention de 4-(4-(4-fluorobenzoyloxy)phényl)-2-butanone

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation XV, au départ de 6 g (0,0365 mole) de 4-(4-hydroxyphényl)-
20 2-butanone, de 5,81 g (0,040 mole) de chlorure de 4-fluorobenzyle et de 1,15 g (0,0383 mole) d'hydrure de sodium, on obtient 7,28 g du produit attendu (rendement : 73 %) fondant à 46°C.

25 **PREPARATION XXIII**

Obtention de N-[4-(4-(3-chlorobenzoyloxy)phényl)-2-butyl]-morpholine (exemple 13)

30 Un mélange de 5 g (17,3 mmoles) du produit obtenu à la préparation XV, de 10,7 g (86,6 mmoles) de chlorhydrate de morpholine et de 1,63 g (25,9 mmoles) de cyanoborohydrure de sodium dans 150 ml de méthanol
35 anhydre est agité 48 heures à température ambiante. Le méthanol est évaporé et le résidu est partagé entre une solution d'hydroxyde de sodium 1 M et de l'acétate

d'éthyle. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées. On obtient 6,1 g (rendement : 98 %) du produit attendu sous forme d'huile dont le fumarate (exemple 13') fond à 132-133°C.

PREPARATION XXIV

10

Obtention de N-méthyl-4-[(3-méthoxyphényl)méthoxy]- α -méthyl-benzènepropanamine (exemple 8)

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation XXIII, au départ de 5 g (0,0175 mole) de 4-(4-(3-méthoxybenzyloxy)phényl)-2-butanone obtenu à la préparation XVI, de 5,94 g (0,088 mole) de chlorhydrate de méthylamine et de 1,66 g (0,0264 mole) de cyanoborohydrure de sodium on obtient 4,74 g (rendement : 89 %) du produit attendu sous forme d'une huile dont le fumarate (exemple 8') fond à 101-103°C.

PREPARATION XXV

25

Obtention de N-méthyl-4-[(2-chlorophényl)méthoxy]- α -méthyl-benzènepropanamine (exemple 11)

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation XXIII, au départ de 5 g (0,0173 mole) de 4-(4-(2-chlorobenzyloxy)phényl)-2-butanone obtenu à la préparation XVII, de 5,84 g (0,086 mole) de chlorhydrate de méthylamine et de 1,63 g (0,026 mole) de cyanoborohydrure de sodium on obtient 4,87 g (rendement : 93 %) du produit attendu sous forme d'une huile dont le fumarate (exemple 11') fond à 134-137°C.

PREPARATION XXVI

Obtention de N-méthyl-4-[(4-chlorophényl)méthoxy]- α -
5 méthyl-benzènepropanamine (exemple 12)

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation
XXIII, au départ de 5 g (0,0173 mole) de 4-(4-(4-
chlorobenzoyloxy)phényl)-2-butanone obtenu à la
10 préparation XVIII, de 5,84 g (0,086 mole) de
chlorhydrate de méthylamine et de 1,63 g (0,026 mole)
de cyanoborohydrure de sodium on obtient 4,2 g
(rendement : 80 %) du produit attendu sous forme d'un
solide dont le fumarate (exemple 12') fond à 170-171°C.

15

PREPARATION XXVII

Obtention de N-propyl-4-[(3-chlorophényl)méthoxy]- α -
20 méthyl-benzènepropanamine (exemple 19)

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation
XXIII, au départ de 2 g (0,0069 mole) de 4-(4-(3-
chlorobenzoyloxy)phényl)-2-butanone obtenu à la
25 préparation XV, de 3,3 g (0,0345 mole) de chlorhydrate
de n-propylamine et de 0,65 g (0,010 mole) de
cyanoborohydrure de sodium, on obtient 2,28 g
(rendement : 99 %) du produit attendu dont le fumarate
(exemple 19') fond à 97°C puis 115°C (double point de
30 fusion).

PREPARATION XXVIII

Obtention de N-[4-(4-(3-chlorobenzoyloxy)phényl)-2-butyl]-pipéridine (exemple 18)

5

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation XXIII, au départ de 2 g (0,0069 mole) de 4-(4-(3-chlorobenzoyloxy)phényl)-2-butanone obtenu à la préparation XV, de 4,21 g (0,035 mole) de chlorhydrate
10 de pipéridine et de 0,65 g (0,0103 mole) de cyanoborohydrure de sodium, on obtient 0,95 g (rendement : 35 %) du produit attendu dont le fumarate (exemple 18') fond à 130°C.

15

PREPARATION XXIX

Obtention de N-(2-hydroxyéthyl)-4-[(3-chlorophényl)méthoxy]- α -méthyl-benzènepropanamine (exemple 26)

20

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation XXIII, au départ de 2 g (0,0069 mole) de 4-(4-(3-chlorobenzoyloxy)phényl)-2-butanone obtenu à la
préparation XV, de 3,38 g (0,0346 mole) de chlorhydrate
25 de 2-hydroxyéthylamine et de 0,65 g (0,0103 mole) de cyanoborohydrure de sodium, on obtient 2,33 g (rendement \approx 100 %) du produit attendu dont le fumarate (exemple 26') fond à 115-118°C.

30

PREPARATION XXX

Obtention de N-éthyl-4-[(3-chlorophényl)méthoxy]- α -méthyl-benzènepropanamine (exemple 9)

35

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation XXIII, au départ de 2 g (0,0069 mole) de 4-(4-(3-

chlorobenzzyloxy)phényl)-2-butanone obtenu à la
préparation XV, de 2,85 g (0,035 mole) de chlorhydrate
d'éthylamine et de 0,65 g (0,0103 mole) de
cyanoborohydrure de sodium, on obtient 1,7 g
5 (rendement : 70 %) du produit attendu dont l'oxalate
(exemple 9') fond de 101°C à 107°C.

PREPARATION XXXI

10

Obtention de 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]- α -méthyl-
benzène-propanamine (exemple 3)

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation
15 XXIII, au départ de 8 g (0,017 mole) de 4-(4-(3-
chlorobenzzyloxy)phényl)-2-butanone obtenu à la
préparation XV, de 32 g (0,59 mole) de chlorure
d'ammonium et de 10 g (0,159 mole) de cyanoborohydrure
de sodium, on obtient 7,5 g du produit attendu sous
20 forme d'huile dont le chlorhydrate (exemple 3') fond à
165°C.

PREPARATION XXXII

25

Obtention de N,N-diméthyl-4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-
 α -méthyl-benzène-propanamine (exemple 6)

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation
30 XIII, au départ de 8 g (0,027 mole) de 4-(4-(3-
chlorobenzzyloxy)phényl)-2-butanone obtenu à la
préparation XV, de 48 g (0,58 mole) de chlorhydrate de
diméthylamine et de 10 g (0,159 mole) de
cyanoborohydrure de sodium, on obtient 3 g (rendement :
35 35 %) du produit attendu dont le citrate (exemple 6')
fond à 84-86°C.

PREPARATION XXXIII

Obtention de N-méthyl-4-[(3-chlorophényl)méthoxy]- α -
5 méthyl-benzènepropanamine (exemple 15)

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation
XXIII, au départ de 8 g (0,027 mole) de 4-(4-(3-
chlorobenzoyloxy)phényl)-2-butanone obtenu à la
10 préparation XV, de 9,5 g (0,140 mole) de chlorhydrate
de méthylamine et de 2,3 g (0,036 mole) de
cyanoborohydrure de sodium, on obtient 6,5 g
(rendement : 79 %) du produit attendu dont le
chlorhydrate (exemple 15') fond à 148-149°C.

15

PREPARATION XXXIV

Obtention de 4-[(3-fluorophényl)méthoxy]- α -méthyl-
20 oenzènepropanamine (exemple 25)

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation
XXIII, au départ de 1,8 g (0,0066 mole) de 4-(4-(3-
fluorobenzoyloxy)phényl)-2-butanone obtenu à la
25 préparation XXI, de 1,77 g (0,033 mole) de chlorure
d'ammonium et de 0,62 g (0,0098 mole) de
cyanoborohydrure de sodium, on obtient 1,63 g
(rendement : 90,35 %) du produit attendu dont le
fumarate (exemple 25') fond à 185-187°C.

30

PREPARATION XXXV

Obtention de N-méthyl-4-[(3-fluorophényl)méthoxy]- α -méthyl-benzènepropanamine (exemple 22)

5

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation XXIII, au départ de 2,4 g (0,0088 mole) de 4-(4-(3-fluorobenzoyloxy)phényl)-2-butanone obtenu à la préparation XXI, de 3 g (0,044 mole) de chlorhydrate de
10 méthylamine et de 0,9 g (0,0143 mole) de cyanoborohydrure de sodium, on obtient 2,39 g (rendement : 94,5 %) du produit attendu dont le fumarate (exemple 22') fond à 129°C.

15

PREPARATION XXXVI

Obtention de N-méthyl-4-[(4-fluorophényl)méthoxy]- α -méthyl-benzènepropanamine (exemple 23)

20

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation XXIII, au départ de 2 g (0,00934 mole) de 4-(4-(4-fluorobenzoyloxy)phényl)-2-butanone obtenu à la
25 préparation XXII, de 2,48 g (0,0367 mole) de chlorhydrate de méthylamine et de 0,69 g (0,0100 mole) de cyanoborohydrure de sodium, on obtient 2,09 g (rendement : 99,6 %) du produit attendu dont le fumarate (exemple 23') fond à 165°C.

30

PREPARATION XXXVII

Obtention de 4-[(4-fluorophényl)méthoxy]- α -méthyl-benzènepropanamine (exemple 24)

35

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation XXIII, au départ de 2 g (0,00734 mole) de 4-(4-(4-

fluorobenzoyloxy)phényl)-2-butanone obtenu à la
préparation XXII, de 1,96 g (0,036 mole) de chlorure
d'ammonium et de 0,69 g (0,0109 mole) de
cyanoborohydrure de sodium, on obtient 2,09 g
5 (rendement = 100 %) du produit attendu dont le fumarate
(exemple 24') fond à 175-179°C.

PREPARATION XXXVIII

10

Obtention de 4-[(3-cyanophényl)méthoxy]- α -méthyl-
benzènepropanamine (exemple 17)

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation
15 XXIII, au départ de 2 g (0,0072 mole) de 4-(4-(3-
cyanobenzoyloxy)phényl)-2-butanone obtenu à la
préparation XIX, de 1,93 g (0,036 mole) de chlorure
d'ammonium et de 0,68 g (0,0108 mole) de
cyanoborohydrure de sodium, on obtient 1,8 g
20 (rendement : 89 %) du produit attendu dont le fumarate
(exemple 17') fond à 167°C.

PREPARATION XXXIX

25

Obtention de N-méthyl-4-[(3-cyanophényl)méthoxy]- α -
méthyl-benzènepropanamine (exemple 16)

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation
30 XXIII, au départ de 2 g (0,072 mole) de 4-(4-(3-
cyanobenzoyloxy)phényl)-2-butanone obtenu à la
préparation XIX, de 2,42 g (0,036 mole) de chlorhydrate
de méthylamine et de 0,68 g (0,0108 mole) de
cyanoborohydrure de sodium, on obtient 2,12 g
35 (rendement : 100 %) du produit attendu dont l'oxalate
(exemple 16') fond à 132-136°C.

PREPARATION XXXX

Obtention de 4-[(3-nitrophényl)méthoxy]- α -méthyl-
5 benzènepropanamine (exemple 21)

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation
XXIII, au départ de 2,06 g (0,0069 mole) de 4-(4-(3-
nitrobenzyloxy)phényl)-2-butanone obtenu à la
10 préparation XX, de 1,84 g (0,034 mole) de chlorure
d'ammonium et de 0,65 g (0,0103 mole) de
cyanoborohydrure de sodium, on obtient 2,05 g
(rendement : 99 %) du produit attendu dont le fumarate
(exemple 21') fond à 176-179°C.

15

PREPARATION XXXXI

Obtention de N-méthyl-4-[(3-nitrophényl)méthoxy]- α -
20 méthyl-benzènepropanamine (exemple 20)

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation
XXIII, au départ de 2,02 g (0,00675 mole) de 4-(4-(3-
nitrobenzyloxy)phényl)-2-butanone obtenu à la
25 préparation XX, de 2,26 g (0,0334 mole) de chlorhydrate
de méthylamine et de 0,63 g (0,0100 mole) de
cyanoborohydrure de sodium, on obtient 2,04 g
(rendement : 96 %) du produit attendu dont le fumarate
(exemple 20') fond à 112°C.

30

PREPARATION XXXXII

Obtention de N-méthyl-(4-méthoxy)- α -méthyl-benzène butanamine

- 5 On ajoute à une solution de 5,7 g (0,03 mole) de 4-méthoxy-benzène-2-pentanone dans 300 cm³ de méthanol anhydre, 10,13 g (0,15 mole) de chlorhydrate de méthylamine et 2,83 g (0,045 mole) de cyanoborohydrure
- 10 de sodium. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le méthanol est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est dissous dans un mélange acétate d'éthyle/soude 1N. La phase organique est lavée
- 15 plusieurs fois au moyen d'une solution de soude 1N, puis à l'eau et évaporée sous pression réduite après séchage sur sulfate de magnésium. On obtient 5,9 g (rendement : 95 %) du produit attendu sous forme d'huile ($n_D^{24} = 1,5169$).

20

PREPARATION XXXXIII

Obtention de bromhydrate de N-méthyl-(4-hydroxy)- α -méthyl-benzènebutanamine

- 25 5,1 g (0,0246 mole) du N-méthyl-(4-méthoxy)- α -méthyl-benzènebutanamine obtenu à la préparation XXXXII sont dissous dans 70 ml d'une solution d'acide bromhydrique.
- 30 La solution obtenue est portée à 130-140°C pendant 4 heures. L'acide bromhydrique est ensuite évaporé sous pression réduite et l'on obtient une huile brune qui est rincée au moyen de toluène. On obtient, après
- 35 cristallisation, 6,5 g (rendement : 96,4 %) du produit attendu sous forme de cristaux bruns fondant à 95-98°C.

PREPARATION XXXXIV

Obtention de N-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-N-méthyl-(4-hydroxy)- α -méthyl-benzènebutanamine

5

A une solution de 6,5 g (0,024 mole) de bromhydrate de N-méthyl-(4-hydroxy)- α -méthyl-benzènebutanamine obtenu à la préparation XXXXIII dans un mélange H₂O/dioxanne à 0°C sont ajoutées successivement 5,34 g (0,053 mole) de triéthylamine en solution dans du dioxanne, puis après 10 15 minutes sous agitation, 6,28 g (0,0287 mole) de di-tert-butyl-dicarbonate en solution dans du dioxanne. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite 15 pour donner un résidu qui est dissous dans un mélange H₂O/acétate d'éthyle. La phase organique isolée est lavée à l'eau, au moyen d'une solution aqueuse saturée de NaCl puis au moyen d'une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de potassium, séchée sur sulfate de 20 magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. On obtient 7,17 g (rendement \approx 100 %) du produit attendu qui fond à 86-87°C après lavage à l'hexane.

25 **PREPARATION XXXXV**

Obtention de N-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-N-méthyl-4-[(3-chlorophényl)méthoxy]- α -méthyl-benzènebutanamine

30 A une suspension de 0,95 g (0,0396 mole) de NaH dans 200 cm³ de diméthylformamide à - 25°C sous atmosphère d'argon sont ajoutées successivement une solution de 7,1 g (0,0242 mole) de N-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-N-(méthyl)-(4-hydroxy)- α -méthyl-benzènebutanamine 35 obtenu à la préparation XXXXIV dans 70 cm³ de diméthylformamide puis après 2 heures d'agitation à - 10°C, 10 minutes à température ambiante et après

avoir abaissé la température à environ - 25°C, une solution de 4,28 g (0,026 mole) de chlorure de 3-chlorobenzyle dans 10 cm³ de diméthylformamide. Après 2 heures d'agitation à -25°C, puis 12 heures d'agitation à température ambiante le milieu réactionnel est hydrolysé par un mélange H₂O/glacé puis le produit attendu est extrait au moyen d'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée à l'eau, puis au moyen d'une solution saturée de NaCl, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. On obtient 10 g du produit attendu (rendement : 64,3 %) sous forme d'huile ($n_D^{24^\circ C} = 1,5285$).

15

PREPARATION XXXVI

Obtention de N-(méthyl)-4-[(3-chlorophényl)méthoxy]- α -méthyl-benzènebutanamine (exemple 28)

A une solution de 6,5 g (0,0155 mole) de N-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-N-méthyl-4-[(3-chlorophényl)méthoxy]- α -méthyl-benzènebutanamine dans 30 cm³ de chlorure de méthylène à 0°C est ajoutée une solution de 15 cm³ d'acide trifluoroacétique dans 15 cm³ de chlorure de méthylène. Après 1 heure sous agitation, l'acide trifluoroacétique est évaporé sous pression réduite. On obtient une huile qui est solubilisée dans de l'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée au moyen d'une solution de bicarbonate de potassium, puis à l'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. On obtient 4,42 g (rendement : 89,7 %) du produit attendu dont le fumarate (exemple 28') fond à 98°C.

PREPARATION XXXXVII

Obtention de l'acide 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-benzènepropanoïque

- 5 A une solution de 15 g (0,090 mole) d'acide 4-hydroxy-benzènepropanoïque dans 400 cm³ d'éthanol à 95 % on ajoute successivement 38 g (0,275 mole) de carbonate de potassium, 1,4 g d'iodure de sodium puis 25,3 g (0,157
- 10 mole) de chlorure de 3-chlorobenzyle. Après 12 heures sous agitation à reflux, l'éthanol est évaporé sous pression réduite. On obtient un solide pâteux blanc qui est trituré dans une solution d'acide chlorhydrique 1N glacée. Le produit attendu est extrait au moyen
- 15 d'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée au moyen d'une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. On obtient, après recristallisation d'un mélange toluène/hexane, 20,5 g (rendement : 76 %)
- 20 du produit attendu fondant à 94-97°C.

PREPARATION XXXXVIII

- 25 Obtention de N-(éthyl)-4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-benzènepropanamide

- A une solution de 10 g (0,0344 mole) d'acide 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-benzènepropanoïque obtenu à la
- 30 préparation XXXVII dans 200 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute successivement 4,88 g (0,045 mole) de chloroformate d'éthyle puis à 0°C, 4,86 g (0,048 mole) de triéthylamine. Le mélange obtenu est ensuite maintenu sous agitation pendant 1 heure à 0°C
- 35 et est ajouté goutte à goutte sur une solution à 0°C de 68,9 g (1,53 mole) d'éthylamine dans 100 cm³ de chlorure de méthylène. Après 12 heures sous agitation à

température ambiante le mélange obtenu est hydrolysé au moyen d'une solution d'acide chlorhydrique 3N glacée. La phase aqueuse obtenue est extraite au moyen de chlorure de méthylène. Les phases organiques obtenues
5 sont rassemblées, lavées successivement au moyen d'une solution d'acide chlorhydrique 1N, d'une solution de soude 1N puis d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées par sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. On obtient, après
10 recristallisation d'un mélange toluène/hexane, 5 g (rendement : 46 %) du produit attendu fondant à 119°C.

PREPARATION XXXIX

15

Obtention de N-(éthyl)-4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-benzènepropanamine (exemple 27)

A une suspension de 1,1 g (0,029 mole) d'aluminohydru-
20 re de lithium dans 150 cm³ de tétrahydrofuranne on ajoute goutte à goutte une solution de 4,43 g (0,0140 mole) de N-éthyl-4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-benzènepropanamide obtenu à la préparation XXXXVIII dans 150 cm³ de tétrahydrofuranne. Après 1 heure sous agitation à
25 température ambiante et 2,5 heures à reflux, le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante. On ajoute 1,5 cm³ d'eau, 1,5 cm³ d'une solution de soude 1N puis 4,5 cm³ d'eau. Le mélange obtenu est soumis à une vigoureuse agitation pendant 1 heure puis filtré
30 sur Célite[®]. La phase organique obtenue est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. On obtient 3,97 g (rendement : 94 %) du produit attendu dont le maléate (exemple 29') fond à 118°C.

35

PREPARATION L**Obtention de 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-phénol**

- 5 Un mélange de 10 g (0,091 mole) d'hydroquinone, de 14,65 g (0,090 mole) de chlorure de 3-chlorobenzyle et de 25,15 g (0,18 mole) de carbonate de potassium dans 400 cm³ d'éthanol à 95 %, en présence de 0,27 g d'iodure de sodium est porté à reflux 1,5 h sous argon.
- 10 Le précipité formé est filtré, les eaux-mères sont évaporées et le résidu obtenu est dissous dans de l'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide. On obtient 16,1 g de cristaux
- 15 qui sont purifiés par "flash chromatography" en éluant avec un mélange hexane/acétate d'éthyle (1/3) (v/v). On obtient 5,8 g (rendement : 28 %) du produit attendu qui fond à 117°C.

20

PREPARATION LI**Obtention de 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]phénoxypropanone**

25

- Un mélange de 6,5 g (0,0277 mole) de 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-phénol obtenu à la préparation L, de 5,36 g (0,039 mole) de carbonate de potassium, de 0,8 g d'iodure de sodium et de 5,53 g (0,059 mole) de chloroacétone dans l'acétone est porté à reflux sous azote pendant 2 jours. Le précipité formé est filtré, les eaux-mères sont évaporées puis le résidu obtenu est dissous dans l'éther. La phase organique obtenue est lavée à la soude 1N, puis à l'eau, séchée sur sulfate
- 30 de magnésium et évaporée sous pression réduite. On obtient 7,8 g (rendement : 96 %) du produit attendu sous forme de cristaux jaunes qui fondent à 73-74°C.
- 35

PREPARATION LII

- 5 Obtention de N-méthyl-1-[4-[(3-chlorophényl)méthoxy]phénoxy]-2-propanamine (exemple 29).

Un mélange de 2,6 g (0,0089 mole) de 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]phénoxy-propanone obtenu à la
10 préparation LI, de 0,81 g (0,013 mole) de cyanoborohydrure de sodium et de 2,9 g (0,043 mole) de chlorhydrate de méthylamine dans 150 cm³ de méthanol anhydre est agité à température ambiante sous azote pendant 5 heures. Le méthanol est ensuite évaporé sous
15 pression réduite puis le résidu est dissous dans de l'acétate d'éthyle et de la soude 1N. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois à l'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont réunies, lavées à la soude, à l'eau puis séchées sur sulfate de magnésium et
20 évaporées sous pression réduite. On obtient 2,80 g (rendement ≈ 100 %) du produit attendu dont le fumarate (exemple 29') fond à 122°C.

25 **PREPARATION LIII**

Obtention de méthanesulfonate de 3-chlorobenzèneéthyle

A une solution de 8,57 g (0,055 mole) de 3-chlorobenzèneéthanol dans 100 cm³ de chlorure de
30 méthylène refroidi à 0°C, on ajoute successivement 8,35 g (0,0826 mole) de triéthylamine en solution dans le chlorure de méthylène puis, après 15 minutes d'agitation, 10,65 g (0,093 mole) de chlorure de
35 l'acide méthanesulfonique. Après 15 minutes sous agitation à 0°C, le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution d'hydrogénosulfate de potassium dans

l'eau glacée. Le produit attendu est extrait au chlorure de méthylène. Les phases organiques obtenues sont lavées à l'eau, puis au moyen d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. On obtient 13,85 g (rendement \approx 100 %) du produit attendu sous forme d'huile dont la pureté est jugée suffisante pour poursuivre les synthèses.

10

PREPARATION LIV

Obtention de 4-[4-[2-(3-chlorophényl)éthoxy]phényl]-2-butanone

15

A une suspension de 0,56 g (0,023 mole) d'hydruure de sodium dans 20 cm³ de diméthylformamide refroidie à -25°C, on ajoute successivement 2,2 g (0,0134 mole) de 4-(4-hydroxyphényl)-2-butanone, puis après 3 heures sous agitation à -10°C et après avoir abaissé la température du milieu à -25°C, 3,5 g (0,0149 mole) de méthanesulfonate de 3-chlorobenzèneéthyle préparé selon la préparation LIII. Le milieu est maintenu sous agitation pendant 2 heures à -10°C puis 12 heures à température ambiante puis hydrolysé par un mélange eau/glace. Le produit attendu est extrait au moyen d'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée à l'eau, au moyen d'une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. On obtient le produit attendu sous forme d'huile qui est purifiée par "flash chromatography" en éluant par un mélange hexane/acétate d'éthyle 85/15 puis 80/20 (v/v).

35

PREPARATION LV

Obtention de N-éthyl-4-[2-(3-chlorophényl)éthoxy]- α -méthyl-benzènepropanamine (exemple 30)

5

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation XXIII, au départ de 0,33 g (0,00108 mole) de 4-[4-[2-(3-chlorophényl)éthoxy]phényl]-2-butanone obtenu à la préparation LIV, de 0,900 g (0,011 mole) de
10 chlorhydrate d'éthylamine et de 0,22 g (0,0035 mole) de cyanoborohydrure de sodium, on obtient 0,30 g (rendement : 36 %) du produit attendu sous forme d'huile dont l'oxalate (exemple 30') fond à 90°C.

15

PREPARATION LVI

Obtention de l'ester méthylique de l'acide 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-benzoïque

20

A une suspension de 3,6 g (0,12 mole) d'hydruure de sodium dans 60 ml de diméthylformamide refroidie à 0°C on ajoute 15,2 g (0,01 mole) d'ester méthylique de l'acide 4-hydroxybenzoïque en solution dans 50 ml de
25 diméthylformamide, 100 ml de diméthylformamide puis, après 1,5 heure sous agitation à 20°C, 17,7 g (0,11 mole) de chlorure de 3-chlorobenzyle dissous dans 50 ml de diméthylformamide. Après 20 heures sous agitation à température ambiante, le milieu réactionnel
30 est hydrolysé par un mélange glace/eau (1 litre environ) et le précipité formé est filtré, lavé à l'eau puis à l'hexane et séché sous vide. On obtient, après recristallisation du méthanol, 19,2 g du produit attendu (rendement : 69 %) fondant à 70°C.

35

PREPARATION LVII

Obtention de N-(2-aminoéthyl)-4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-benzamide (exemple 31)

5

Une suspension de 2,76 g (0,01 mole) d'ester méthylique de l'acide 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-benzoïque obtenu à la préparation LVI dans 5 ml de 2-amino-éthylamine sous azote est portée à 130°C pendant 5 heures puis le milieu réactionnel obtenu est versé dans l'eau. Le précipité formé est filtré et séché puis partagé entre une solution d'acide chlorhydrique 1N, du méthanol et de l'acétate d'éthyle. La phase organique isolée est extraite de nombreuses fois par une solution d'acide chlorhydrique 1N, puis les phases aqueuses acides sont rendues basiques par addition de soude puis extraites au moyen d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées et évaporées sous pression réduite. On obtient 1,8 g du produit attendu qui est purifié sur colonne d'alumine en éluant avec un mélange chloroforme/méthanol 9/1 (v/v). On obtient un solide fondant à 94-96°C (base) dont le chlorhydrate fond à 204-205°C (rendement : 20 %).

20

25

PREPARATION LVIII

Obtention de N-(2-hydroxyéthyl)-4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-benzamide (exemple 32)

30

Une suspension de 2,76 g (0,01 mole) d'ester méthylique de l'acide 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-benzoïque obtenu à la préparation LVI dans 10 ml d'aminoéthanol est chauffée pendant 2 heures à 130°C. Le mélange réactionnel refroidi est hydrolysé par un mélange acide chlorhydrique 1N/glacé. On obtient un précipité qui est filtré, lavé à l'eau puis dissous dans 200 ml d'acétate

35

d'éthyle. La phase organique obtenue est séchée sur sulfate de magnésium. On obtient 2,63 g de produit blanc cristallisé (rendement : 86 %) qui est recristallisé deux fois du méthanol. On obtient 1,40 g
5 du produit attendu, pur, fondant à 129°C.

PREPARATION LIX

- 10 Obtention de N-[4-[(3-chlorophényl)méthoxy]phényl]-3-[N-(tert-butyloxycarbonyl)amino]-propanamide

A un mélange de 1,52 g (0,008 mole) d'acide N-(tert-butyloxycarbonyl)-β-aminopropionique et de 1,04 g
15 (0,0096 mole) de chloroformate d'éthyle refroidi à 0°C, on ajoute 1,05 g (0,0104 mole) de triéthylamine puis après 30 minutes sous agitation, 1,8 g (0,008 mole) de 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-aniline. Après 2 heures sous agitation à température ambiante, le milieu
20 réactionnel est hydrolysé sur bicarbonate de potassium, extrait au moyen de chloroforme, séché et évaporé sous pression réduite. On obtient 2,7 g du produit attendu (rendement : 84 %) fondant à 148°C.

25

PREPARATION LX

Obtention de N-[4-[(3-chlorophényl)méthoxy]phényl]-3-amino-propanamide (exemple 33)

30

Un mélange de 2,6 g (0,00643 mole) de N-[4-[(3-chlorophényl)méthoxy]phényl]-3-[N-(tert-butyloxy-carbonyl)amino]-propanamide obtenu à la préparation LIX et de 5 cm³ d'acide trifluoroacétique dans 20 cm³ de
35 chlorure de méthylène est agité 3 heures à température ambiante puis évaporé sous pression réduite. On obtient une huile qui est dissoute dans 30 ml d'eau, puis on

ajoute du bicarbonate de sodium solide jusqu'à pH basique. Le solide beige obtenu est filtré et rincé à l'éther. On obtient 1,7 g (rendement : 90 %) du produit attendu dont le fumarate (exemple 33') fond à 180-182°C.

PREPARATION LXI

10 Obtention de N-[4-[(3-chlorophényl)méthoxy]phényl]-3-hydroxypropanamide (exemple 34)

A une solution de 3 g (0,013 mole) de 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-benzénamine dans 30 cm³ de toluène on ajoute 4,6 g (0,064 mole) de β-propiolactone et l'on porte à reflux sous agitation pendant 3 heures. Après complet refroidissement du milieu réactionnel, on ajoute 150 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée au moyen d'une solution aqueuse de bicarbonate de potassium, séchée et évaporée sous pression réduite. On obtient 3,1 g de cristaux que l'on recristallise successivement du toluène, puis de l'éthanol. On obtient 1,4 g (rendement : 35 %) du produit attendu fondant à 144°C.

PREPARATION LXII

30 Obtention de 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-benzène propanol (exemple 35)

Un mélange de 2 g (0,013 mole) de 4-hydroxy-benzénepropanol, de 2,11 g (0,013 mole) de chlorure de 3-chlorobenzyle, de 3,59 g (0,0259 mole) de carbonate de potassium et de 0,19 g (0,0013 mole) d'iodure de sodium dans 80 cm³ d'éthanol à 95 %, est porté à reflux pendant 2 jours. Le précipité formé est filtré. Les

eaux-mères sont évaporées sous pression réduite et le résidu obtenu est dissous dans de l'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée à l'aide de soude 1N, puis d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et enfin à l'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Après recristallisation du cyclohexane, on obtient 3,2 g (rendement : 89 %) du produit attendu fondant à 54°C.

10

PREPARATION LXII

Obtention de 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-benzène méthanol (exemple 36)

15

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation LXII, au départ de 2,2 g (0,016 mole) de 4-hydroxybenzèneméthanol, de 2,6 g (0,016 mole) de chlorure de 3-chlorobenzyle, de 3,7 g (0,027 mole) de carbonate de potassium et de 0,20 g (0,0135 mole) d'iodure de potassium, on obtient, après recristallisation du mélange toluène/hexane 1/1 (v/v), 3,38 g (rendement : 85 %) du produit attendu fondant à 76°C.

20

PREPARATION LXIV

Obtention de 1-(3-méthoxypropyl)-4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-benzène (exemple 37)

30

0,5 g ($1,8 \cdot 10^{-3}$ mole) de 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-benzèneméthanol obtenu à la préparation LXIII et 3 cm³ de diméthylformamide sont introduits dans un mélange de 0,06 g ($2 \cdot 10^{-3}$ mole) d'hydruure de sodium et de 2 cm³ de diméthylformamide. Le milieu réactionnel obtenu est agité 15 minutes à température ambiante. On obtient une

35

suspension jaunâtre dans laquelle on introduit 0,28 g (2.10⁻³ mole) d'iodure de méthyle. Après 12 heures d'agitation, le milieu est hydrolysé par de l'eau. La phase organique obtenue est lavée au moyen d'une solution de bicarbonate de sodium, puis à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. On obtient, après purification par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec de l'éther, 0,4 g (rendement : 80 %) du produit attendu sous forme d'huile.

PREPARATION LXV

15 Obtention de 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-benzène éthanol (exemple 38)

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation LXII, au départ de 4,9 g (0,035 mole) de 4-hydroxybenzèneéthanol, de 6,19 g (0,0385 mole) de chlorure de 3-chlorobenzyle, de 10 g (0,070 mole) de carbonate de sodium et de 0,6 g d'iodure de sodium, on obtient, après recristallisation du cyclohexane, 5,7 g (rendement : 50 %) du produit attendu fondant à 78°C.

25

PREPARATION LXVI

Obtention de 4-[(3-nitrophényl)méthoxy]-benzènepropanol (exemple 39)

30

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation LXII, au départ de 3,5 g (0,023 mole) de 4-hydroxybenzènepropanol, de 4,35 g (0,0253 mole) de chlorure de 3-nitrobenzyle, de 6,5 g (0,045 mole) de carbonate de potassium et de 0,35 g d'iodure de sodium, on obtient, après recristallisation d'un mélange chloroforme/

pentane, 3,7 g (rendement : 56 %) du produit attendu fondant à 42°C.

5 PREPARATION LXVII

Obtention de 4-[(3-cyanophényl)méthoxy]-benzènepropanol (exemple 40)

- 10 Selon le mode opératoire décrit dans la préparation LXII, au départ de 2,8 g (0,0184 mole) de 4-hydroxy-benzènepropanol, de 3,6 g (0,0183 mole) de carbonate de potassium et de 0,3 g d'iodure de sodium, on obtient, après recristallisation de l'éther isopropylique, 1,8 g
15 (rendement : 36 %) du produit attendu fondant à 64°C.

PREPARATION LXVIII

- 20 Obtention de 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-benzènebutanol (exemple 41)

- Selon le mode opératoire décrit dans la préparation LXII, au départ de 2,3 g (0,014 mole) de 4-hydroxy-
25 benzènebutanol, de 2,7 g (0,0168 mole) de chlorure de 3-chlorobenzyle, de 3,5 g (0,025 mole) de carbonate de potassium et de 0,6 g d'iodure de sodium, on obtient, après recristallisation du cyclohexane, 2 g
(rendement : 50 %) du produit attendu fondant à 63°C.

PREPARATION LXIX

Obtention de 4-[[3-(trifluorométhyl)phényl]méthoxy]-benzènepropanol (exemple 42)

5

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation LXII, au départ de 1,05 g (0,0069 mole) de 4-hydroxybenzènepropanol, de 1,68 g (0,0086 mole) de chlorure de 3-(trifluorométhyl)benzyle, de 2 g (0,0145 mole) de carbonate de potassium et de 0,11 g d'iodure de sodium, on obtient, après recristallisation de l'hexane, 1 g (rendement : 46 %) du produit attendu fondant à 48°C.

15 **PREPARATION LXX**

Obtention de l'acétate de 4-[(3-nitrophényl)méthoxy]-benzènepropanol (exemple 43)

20 A une solution de 1 g (0,0035 mole) de 4-[(3-nitrophényl)méthoxy]-benzènepropanol obtenu à la préparation LXVI dans 15 cm³ de pyridine, on ajoute 2 cm³ (0,021 mole) d'anhydride acétique. Le milieu réactionnel obtenu est agité 12 heures à température
25 ambiante, puis hydrolysé par une solution d'acide chlorhydrique 1N à 0°C. Le produit attendu est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée au moyen d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium et
30 évaporée sous pression réduite. On obtient, après recristallisation de l'éthanol à 95 % (v/v), 0,8 g (rendement : 70 %) du produit attendu fondant à 65°C.

PREPARATION LXXI

Obtention de l'acétate de 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-benzènepropanol (exemple 44)

- 5 Selon le mode opératoire décrit dans la préparation LXX, au départ de 2 g (0,0072 mole) de 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-benzènepropanol obtenu à la préparation LXII et de 4,4 g (0,043 mole) d'anhydride
10 acétique, on obtient, après recristallisation de l'hexane, 2 g (rendement : 87 %) du produit attendu fondant à 36°C.

15 PREPARATION LXXII

Obtention de diméthyl-2,2-propanoate de 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-benzènepropanol (exemple 45)

- 20 1,3 g (0,0108 mole) de chlorure de diméthyl-2,2-propanoyle sont ajoutés à 0°C à une solution de 2 g de 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]-benzènepropanol obtenu à la préparation LXII dans 15 cm³ de pyridine. Après 12 heures d'agitation à température ambiante le milieu
25 réactionnel est hydrolysé par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3N. Le produit attendu est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée au moyen d'une solution d'acide chlorhydrique 1N, d'une solution aqueuse saturée en
30 bicarbonate de sodium puis d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, puis évaporée sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange éther/hexane 3/7 (v/v), on
35 obtient 1,6 g (rendement : 61 %) du produit attendu sous forme d'huile.

PREPARATION LXXIII

Obtention de diméthyl-2,2-propanoate de 4-[(3-
5 nitrophényl)méthoxy]-benzènepropanol (exemple 46)

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation
LXXII, au départ de 1,28 g ($4,45 \cdot 10^{-3}$ mole) de 4-[(3-
nitrophényl)méthoxy]-benzènepropanol obtenu à la
10 préparation LXVI et de 0,8 g ($6,68 \cdot 10^{-3}$ mole) de
chlorure de diméthyl-2,2-propanoyle, on obtient, après
purification par chromatographie sur colonne de silice
en éluant avec un mélange éther/hexane 3/7 (v/v), 1,3 g
(rendement : 80 %) du produit attendu sous forme
15 d'huile.

PREPARATION LXXIV

20 Obtention de 1-(4-méthoxybutyl)-4-[(3-cyanophényl)
méthoxy]-benzène (exemple 47)

Selon le mode opératoire décrit dans la préparation
LXIV, au départ de 1 g ($0,0037$ mole) de 4-[(3-
25 cyanophényl)méthoxy]-benzènepropanol obtenu à la
préparation LXVI, de 0,12 g ($0,005$ mole) d'hydruure de
sodium et de 0,765 g ($0,0054$ mole) d'iodure de méthyle,
on obtient, après purification par chromatographie sur
colonne de silice en éluant au moyen d'éther, 0,85 g
30 (rendement : 81 %) du produit attendu sous forme
d'huile.

PREPARATION LXXV

Obtention de 4-[4-[(3-chlorophényl)méthoxy]phényl]-2-butanone

- 5 3,84 g (0,16 mole) d'hydruure de sodium sont ajoutés à -25°C dans un mélange de 20 g (0,1218 mole) de 4-hydroxyphényl-2-butanone dans 100 cm³ de diméthylformamide. Après 2 heures d'agitation à -10°C, 21,57 g
10 (0,134 mole) de chlorure de 3-chlorobenzyle sont ajoutés au milieu réactionnel à -25°C. Après 12 heures sous agitation, le milieu réactionnel est hydrolysé sur un mélange glace/eau. Le précipité formé est recristallisé de l'hexane. On obtient 27,68 g
15 (rendement : 78,7 %) du produit attendu fondant à 87°C.

PREPARATION LXXVI

- 20 Obtention de 4-[(3-chlorophényl)méthoxy]- α -méthylbenzènepropanol (exemple 48)

- A un mélange de 6 g (0,02 mole) de 4-[4-[(3-chlorophényl)méthoxy]phényl]-2-butanone obtenus à la
25 préparation LXXV dans 150 cm³ de méthanol, on ajoute 0,86 (0,023 mole) de tétrahydroborure de sodium. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante le milieu réactionnel est hydrolysé sur un mélange de 5 g de chlorure d'ammonium solide, 1 cm³ d'eau et 100 cm³
30 d'éther. Le précipité obtenu est filtré. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu obtenu est dissous dans l'éther. La phase étherée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Après recristallisation d'un mélange
35 éther isopropylique/hexane, on obtient 5,5 g (rendement : 83,3 %) du produit attendu sous forme de cristaux blancs fondant à 62°C.

On a regroupé dans les tableaux I à III ci-après un
5 certain nombre de produits selon l'invention.

On a résumé dans le tableau IV ci-après les résultats
des essais biochimiques entrepris avec les composés
selon l'invention.

10

Mesure de l'inhibition des activités des MAO-A et MAO-B
de cerveau de rat in vitro :

15 Les activités des MAO-A et MAO-B sont déterminées dans
le cerveau de rat Wistar mâle selon la méthode décrite
par DOSTERT Ph. et al (J. Pharm. Pharmacol. 1983, 35 :
161-165).

20 La sérotonine (5-HT = 480 μ M) et la β -phényléthylamine
(β -PEA = 12 μ M) sont utilisées respectivement comme
substrat vis-à-vis de la MAO-A et de la MAO-B.

L'effet inhibiteur de tous les produits testés est
25 déterminé après différents temps de préincubation à
37°C entre le produit et l'enzyme, notamment 60
minutes.

La puissance inhibitrice est donnée par l'IC 50
30 (concentration en mole/l de produit qui inhibe de 50 %
l'activité témoin).

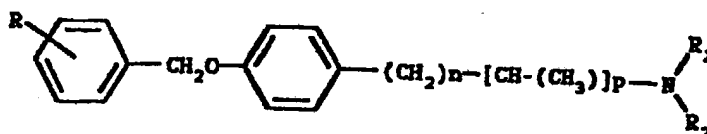
La sélectivité des produits pour l'effet IMAO(B) par
rapport à l'effet IMAO(A) est donnée par le rapport

35

$$\frac{\text{IC 50 (A)}}{\text{IC 50 (B)}}$$

Les produits selon l'invention sont utiles en thérapeutique. Ils peuvent être utilisés seuls ou en association avec des précurseurs de mono-amines biogènes, tels que le tryptophane, la l-dopa ou la phénylalanine, ainsi qu'en association avec des excipients physiologiquement acceptables, notamment dans certains états dépressifs et dans les pathologies liées aux processus dégénératifs dus à l'environnement ou à l'âge, comme par exemple la maladie de Parkinson et les démences séniles et les prédémences séniles.

TABLEAU I



Exemple N°	R	n	p	R ₁	R ₂
1	3-Cl	0	1	H	CH ₃
2	3-Cl	1	1	H	H
3	3-Cl	2	1	H	H
4	3-Cl	0	1	H	H
5	3-Cl	0	1	H	CH ₂ CH ₃
6	3-Cl	2	1	CH ₃	CH ₃
7	3-Cl	0	1	CH ₃	CH ₃
8	3-OCH ₃	2	1	H	CH ₃
9	3-Cl	2	1	H	CH ₂ CH ₃
10	3-Cl	1	1	H	CH ₃
11	2-Cl	2	1	H	CH ₃
12	4-Cl	2	1	H	CH ₃
13 ^a	3-Cl	2	1	CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂	

TABLEAU I (fin)

5

	Exemple N°	R	n	p	R ₁	R ₂
10	14	3-Cl	1	1	CH ₃	CH ₃
	15	3-Cl	2	1	H	CH ₃
	16	3-CN	2	1	H	CH ₃
	17	3-CN	2	1	H	H
15	18**	3-Cl	2	1	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	
	19	3-Cl	2	1	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃
	20	3-NO ₂	2	1	H	CH ₃
	21	3-NO ₂	2	1	H	H
	22	3-F	2	1	H	CH ₃
20	23	4-F	2	1	H	CH ₃
	24	4-F	2	1	H	H
	25	3-F	2	1	H	H
	26	3-Cl	2	1	H	CH ₂ CH ₂ OH
	27	3-Cl	3	0	H	CH ₂ CH ₃
25	28	3-Cl	3	1	H	CH ₃

Notes :

30 * NR₁R₂ représente le reste morpholino** NR₁R₂ représente le reste pipéridino

TABLEAU II

5

Sels correspondants aux bases du tableau I

10

	Exemple N°	Acide	F° C
15	1°	maléique	105 puis 126 (a)
	2°	maléique	148
	3°	chlorhydrique	165
	4°	chlorhydrique	141
	5°	chlorhydrique	203
20	6°	citrique	84-86
	7°	citrique	114
	8°	fumarique	101-103
	9°	oxalique	101-107
	10°	fumarique	174
25	11°	fumarique	134-137
	12°	fumarique	170-171
	13°	fumarique	132-133
	14°	fumarique	159
	15°	chlorhydrique	148-149
30	16°	oxalique	132-136

5

TABLEAU II (fin)

10

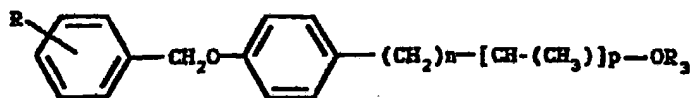
	Exemple N°	Acide	F° C
15	17'	fumarique	167
	18'	fumarique	130
	19'	fumarique	97 puis 115 (a)
	20'	fumarique	112
	21'	fumarique	176-179
20	22'	fumarique	129
	23'	fumarique	165
	24'	fumarique	175-179
	25'	fumarique	185-187
	26'	fumarique	115-118
25	27'	maléique	118
	28'	fumarique	98

Note :

30

(a) double point de fusion

TABLEAU III



Exemple	R	R ₃	n	p	F°C
35	3- Cl	H	3	0	54
36	3- Cl	H	1	0	76
37	3- Cl	CH ₃	3	0	huile (1)
38	3- Cl	H	2	0	78
39	3- NO ₂	H	3	0	42
40	3- CN	H	3	0	64
41	3- Cl	H	4	0	63
42	3- CF ₃	H	3	0	48
43	3- NO ₂	COCH ₃	3	0	65
44	3- Cl	COCH ₃	3	0	36
45	3- Cl	COC(CH ₃) ₃	3	0	huile (2)
46	3- NO ₂	COC(CH ₃) ₃	3	0	huile (3)
47	3- CN	CH ₃	3	0	huile (4)
48	3- Cl	H	2	1	62

Notes : (1) $n_D^{23^\circ\text{C}} = 1,5542$ (3) $n_D^{23^\circ\text{C}} = 1,5418$

(2) $n_D^{23^\circ\text{C}} = 1,5341$ (4) $n_D^{24^\circ\text{C}} = 1,559$

TABLEAU IV

S	Exemple	IC 50 (A)	IC 50 (B)	IC 50 (A)
				IC 50 (B)
10	1'	$7 \cdot 10^{-5}$	$1,7 \cdot 10^{-6}$	41
	2'	$2,5 \cdot 10^{-5}$	$6,5 \cdot 10^{-7}$	38
	3'	$5 \cdot 10^{-5}$	$2,7 \cdot 10^{-7}$	185
	4'	$4,2 \cdot 10^{-5}$	$3,5 \cdot 10^{-7}$	120
	5'	$8,8 \cdot 10^{-5}$	$1,3 \cdot 10^{-6}$	68
15	6'	$9,5 \cdot 10^{-5}$	$1,2 \cdot 10^{-6}$	79
	7'	$4,5 \cdot 10^{-5}$	$4 \cdot 10^{-6}$	11
	8'	$6,7 \cdot 10^{-5}$	$5,2 \cdot 10^{-7}$	129
	9'	$1,3 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-7}$	1 300
	10'	$4 \cdot 10^{-5}$	$7 \cdot 10^{-7}$	57
20	11'	$1 \cdot 10^{-4}$	$4,2 \cdot 10^{-7}$	238
	12'	$3 \cdot 10^{-5}$	$8 \cdot 10^{-7}$	37
	13'	$3 \cdot 10^{-4}$	$2,5 \cdot 10^{-7}$	1 200
	14'	$4 \cdot 10^{-5}$	$3,2 \cdot 10^{-7}$	125
	15'	$6,5 \cdot 10^{-5}$	$3 \cdot 10^{-7}$	217
25	16'	$3,5 \cdot 10^{-5}$	$4,5 \cdot 10^{-6}$	7,8
	17'	$1,2 \cdot 10^{-5}$	$2,7 \cdot 10^{-6}$	4,4
	18'	$2,8 \cdot 10^{-4}$	$6 \cdot 10^{-7}$	467
	19'	$5,7 \cdot 10^{-5}$	$1,2 \cdot 10^{-6}$	48
	20'	$1,1 \cdot 10^{-5}$	$4,3 \cdot 10^{-7}$	26
20	21'	$6,5 \cdot 10^{-6}$	$6,3 \cdot 10^{-7}$	10
	22'	$7,5 \cdot 10^{-5}$	$1,6 \cdot 10^{-7}$	469
	23'	$2,1 \cdot 10^{-5}$	$1,4 \cdot 10^{-7}$	150
	24'	$1,2 \cdot 10^{-5}$	$9,5 \cdot 10^{-8} (*)$	126
	25'	$3 \cdot 10^{-5}$	$2,3 \cdot 10^{-7}$	130

TABLEAU IV (fin)

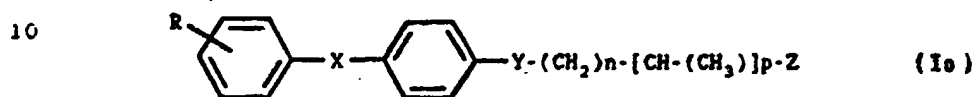
5	Exemple	IC 50 (A)	IC 50 (B)	IC 50 (A)
				IC 50 (B)
10	26'	$8,5 \cdot 10^{-5}$	$1,9 \cdot 10^{-7}$	447
	27'	$8,1 \cdot 10^{-6}$	$2,5 \cdot 10^{-7}$	32
	28'	$1,8 \cdot 10^{-4}$	$3,1 \cdot 10^{-7}$	581
	29'	$5 \cdot 10^{-5}$	$1,1 \cdot 10^{-7}$	455
	30'	$3 \cdot 10^{-5}$	$5,4 \cdot 10^{-8}$	556
15	31'	$1,3 \cdot 10^{-4}$	$3,6 \cdot 10^{-7}$	361
	32'	$2,2 \cdot 10^{-5}$	$2,1 \cdot 10^{-6}$	10
	33'	$1,7 \cdot 10^{-4}$	$8,8 \cdot 10^{-7}$	193
	34	$9,2 \cdot 10^{-5}$	$3,4 \cdot 10^{-7}$	271
	35	$8 \cdot 10^{-5}$	$10^{-9} (*)$	$8 \cdot 10^{-4}$
20	36	$8,5 \cdot 10^{-5}$	$7,3 \cdot 10^{-7}$	116
	37	$> 3 \cdot 10^{-4}$	$4,1 \cdot 10^{-7} (*)$	> 732
	38	10^{-4}	$5,8 \cdot 10^{-7} (*)$	172
	39	$3,8 \cdot 10^{-6}$	$9,6 \cdot 10^{-9} (*)$	396
	40	$4,3 \cdot 10^{-6}$	$1,2 \cdot 10^{-7}$	36
25	41	$1,2 \cdot 10^{-4}$	$5,8 \cdot 10^{-6} (*)$	2 069
	42	$7,2 \cdot 10^{-5}$	$3 \cdot 10^{-9}$ à $3 \cdot 10^{-11} (*)$	$2,4 \cdot 10^{-4}$ à $2,4 \cdot 10^{-6}$
	43	$6,2 \cdot 10^{-6}$	$2 \cdot 10^{-8}$ à $4 \cdot 10^{-9} (*)$	310 à 1 550
	44	$> 3 \cdot 10^{-5}$	$3,2 \cdot 10^{-8} (*)$	> 938
	45	$> 3 \cdot 10^{-5}$	$8,5 \cdot 10^{-7}$	> 35
30	46	$1,3 \cdot 10^{-5}$	$1,5 \cdot 10^{-7}$	87
	47	$5,2 \cdot 10^{-5}$	$1,5 \cdot 10^{-6}$	35
	48	$1,9 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-7}$	1 357

Note : (*) facteur de pente très différent de 1

REVENDICATIONS

5 1. Composé caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par :

(i) les composés de formule :



dans laquelle :

15

- R représente un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C₁-C₄, un groupe cyano ou un groupe nitro,

20

- X représente un groupe -(CH₂)_uO- où u est égal à 1 ou 2,

- Y représente une liaison simple, un atome d'oxygène, un groupe -CONH- ou un groupe -NHCO-,

- n est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4,

- p est égal à 0 ou 1,

25

- Z représente un groupe OR₃ (où R₃ représente l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ ou un groupe -COalk- où alk représente un groupe alkyle en C₁-C₄) ou un groupe NR₁R₂ (où R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun

30

l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe -(CH₂)_v-CH₂OH où v est égal à 1, 2 ou 3, R₁ et R₂, considérés ensemble, pouvant former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe N-hétérocyclique de 5 à 7 sommets susceptible de
35 contenir un second hétéroatome choisi parmi N, O et S) avec la condition supplémentaire que lorsque simultanément Z représente le groupe NR₁R₂, X

représente le groupe CH_2O , Y représente une
liaison simple, $n = 1$, $p = 1$ et R représente le
groupe 4-Cl ou le groupe 3-Cl, alors l'un des
groupes R_1 ou R_2 est différent de l'atome
5 d'hydrogène ; et,

(ii) leurs sels lorsque Z représente un groupe NR_1R_2 .

2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce
10 que X représente le groupe CH_2O , Y représente une
liaison simple, $n = 0, 1, 2$ ou 3, $p = 1$ et Z représente
un groupe NR_1R_2 .

3. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce
15 que X représente le groupe CH_2O , Y représente l'atome
d'oxygène, $n = 1$, $p = 1$ et Z représente un groupe
 NR_1R_2 .

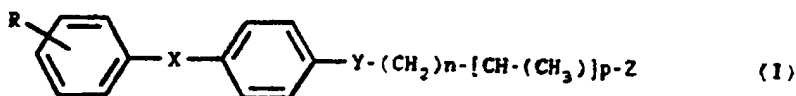
4. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce
20 que X représente le groupe $\{\text{CH}_2\}_2\text{O}$, Y représente une
liaison simple, $n = 2$, $p = 1$ et Z représente un groupe
 NR_1R_2 .

5. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce
25 que X représente le groupe CH_2O , Y représente le groupe
 CONH , $n = 2$, $p = 0$ et Z représente un groupe NR_1R_2 .

6. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce
que X représente le groupe CH_2O , Y représente le groupe
30 CONH , $n = 2$, $p = 0$ et Z représente un groupe OR_1 .

7. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce
que X représente le groupe CH_2O , Y représente le groupe
 NHCO , $n = 2$, $p = 0$ et Z représente un groupe NR_1R_2 .

8. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que X représente le groupe CH_2O , Y représente le groupe NHCO , $n = 2$, $p = 0$ et Z représente un groupe OR_3 .
- 5 9. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que X représente le groupe CH_2O , Y représente une liaison simple, $n = 1, 2, 3$ ou 4 , $p = 0$ et Z représente un groupe OR_3 .
- 10 10. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que X représente le groupe CH_2O , Y représente une liaison simple, $n = 2$, $p = 1$ et Z représente un groupe OR_3 .
- 15 11. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que X représente le groupe CH_2O , Y représente une liaison simple, $n = 3$, $p = 0$ et Z représente un groupe NR_1R_2 .
- 20 12. Composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé choisi parmi l'ensemble constitué par :
- 25 (i) les composés de formule :



30

dans laquelle :

- R représente un atome d'halogène, un groupe alkoxy en C_1-C_4 , un groupe cyano ou un groupe nitro,
- 35 - X représente un groupe $-(\text{CH}_2)_u\text{O}-$ où u est égal à 1 ou 2,

- Y représente une liaison simple, un atome d'oxygène, un groupe -CONH- ou un groupe -NHCO-,
- n est égal à 0, 1, 2, 3 ou 4,
- p est égal à 0 ou 1,
- 5 - Z représente un groupe OR₃ (où R₃ représente l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ ou un groupe -COalk- où alk représente un groupe alkyle en C₁-C₄) ou un groupe NR₁R₂ (où R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent l'atome
- 10 d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe -(CH₂)_v-CH₂OH où v est égal à 1, 2 ou 3, R₁ et R₂, considérés ensemble, pouvant former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe
- 15 N-hétérocyclique de 5 à 7 sommets susceptible de contenir un second hétéroatome choisi parmi N, O et S) ; et,

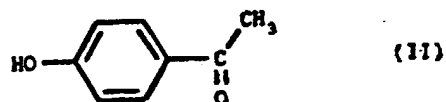
(ii) leurs sels lorsque Z représente un groupe NR₁R₂.

- 20 13. Utilisation d'une substance choisie parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I et leurs sels d'addition non toxiques pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation thérapeutique en tant qu'agent IMAO vis-à-vis des états dépressifs et
- 25 des pathologies liées aux processus dégénératifs.

14. Procédé de préparation d'un composé de formule I ou de l'un de ses sels d'addition suivant la revendication 12, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble
- 30 des méthodes constituées par

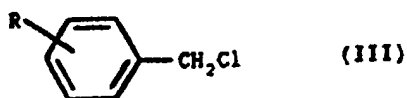
- (A) pour l'obtention des composés de formule I où X représente le groupe CH₂O, Y représente une liaison simple, n = 0, p = 1, Z représente un groupe NR₁R₂ et
- 35 R, R₁ et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus,

a) on soumet le phénol de formule :



5

à une substitution nucléophile par un chlorure de benzyle de formule :

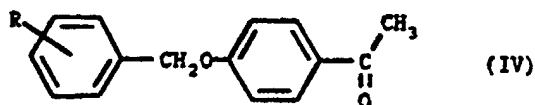


10

où R a la signification indiquée ci-dessus,

15

pour obtenir un éther de formule :

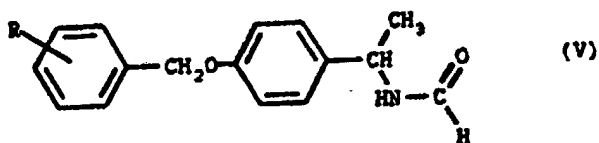


20

où R a la signification indiquée ci-dessus,

b) on traite la cétone de formule IV par le formamide

25 pour obtenir un composé de formule :



30

où R a la signification indiquée ci-dessus,

c) on procède à une déformylation du composé de formule V par action de l'acide chlorhydrique à une température comprise entre la température ambiante (15-25°C) et la température d'ébullition du milieu réactionnel, pour obtenir un composé de formule I où X représente le

35

groupe CH_2O , Y représente une liaison simple, $p = 1$, $n = 0$, $R_1 = R_2 = \text{H}$ et R a la signification indiquée ci-dessus,

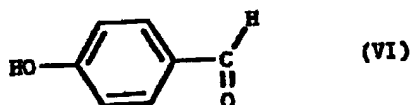
5 d) si nécessaire, on procède à une mono- ou une di-alkylation par action d'un composé mono ou di-halogéné, ou par protection du groupement amino, notamment au moyen de di-tert-butyl-dicarbonate de formule $\text{O}[\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3]_2$, puis alkylation suivie (i) d'une
10 réduction ou (ii) d'une déprotection suivie d'une seconde alkylation, pour obtenir un composé de formule I où X représente le groupe CH_2O , Y représente une liaison simple, $p = 1$, $n = 0$ et R, R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus,

15

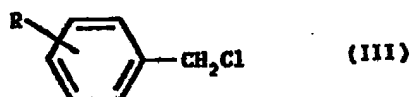
e) si nécessaire, on salifie l'amine ainsi obtenue ;

(B) pour l'obtention des composés de formule I où X représente le groupe CH_2O , Y représente une liaison
20 simple, $n = 1$, $p = 1$, Z représente un groupe NR_1R_2 , R représente un halogène ou un groupe alkoxy en $\text{C}_1\text{-C}_4$ et R_1 , R_2 ont les significations indiquées ci-dessus,

25 a) on soumet le phénol de formule :



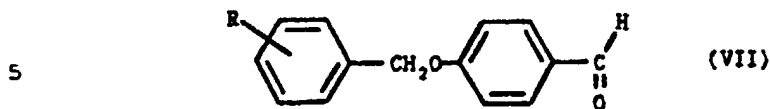
30 à une substitution nucléophile par un chlorure de benzyle de formule :



35

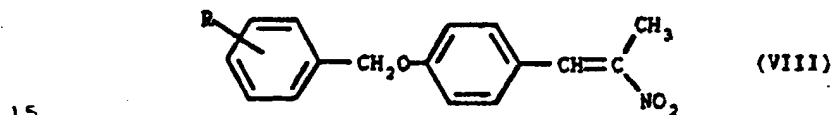
où R a la signification indiquée ci-dessus,

pour obtenir un éther de formule :



où R a la signification indiquée ci-dessus,

10 b) on traite l'aldéhyde de formule VII par le nitroéthane pour obtenir un composé de formule :



où R a la signification indiquée ci-dessus,

20 c) on réduit le nitro-alcène VIII ainsi obtenu, notamment en présence d'aluminohydrure de lithium pour obtenir un composé de formule I où X représente le groupe CH_2O , Y représente une liaison simple, $p = 1$, $n = 1$, $R_1 = R_2 = \text{H}$ et R a la signification indiquée ci-dessus,

25

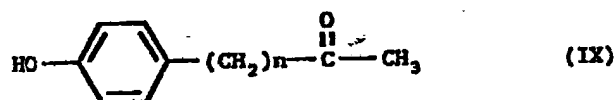
30 d) si nécessaire, on procède à une mono- ou une di-alkylation, notamment par action d'un composé mono ou di-halogéné, ou par protection du groupement amino, notamment au moyen de di-tert-butyl-dicarbonate, puis alkylation suivie (i) d'une réduction ou (ii) d'une déprotection suivie d'une seconde alkylation, pour obtenir un composé de formule I où X représente le groupe CH_2O , Y représente une liaison simple, $p = 1$, $n = 1$ et R, R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus,

35

e) si nécessaire, on salifie l'amine ainsi obtenue;

(C) pour l'obtention des composés de formule I où X
5 représente le groupe CH_2O ou le groupe $(\text{CH}_2)_2\text{O}$, Y
représente une liaison simple, $n = 2$ ou 3 , $p = 1$, Z
représente un groupe NR_1R_2 et R, R_1 et R_2 ont les
significations indiquées ci-dessus,

10 a) on soumet le phénol de formule :

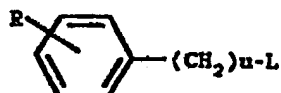


15

où $n = 2$ ou 3 ,

à une substitution nucléophile par un composé de
formule :

20

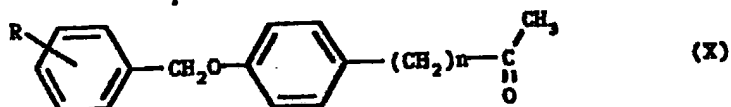


25

où u et R ont les significations indiquées ci-
dessus et où L représente un groupe labile, comme
par exemple l'atome de chlore ou le groupe mésyle,

pour obtenir un éther de formule :

30



35

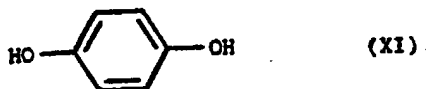
où $n = 2$ ou 3 et R a la signification indiquée ci-
dessus,

b) on soumet la cétone X ainsi obtenue à une amination réductrice pour obtenir un composé de formule I où X représente le groupe CH_2O , Y représente une liaison simple, $p = 1$, $n = 2$ ou 3 et R, R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus,

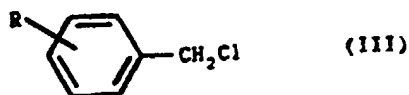
c) si nécessaire, on salifie l'amine ainsi obtenue;

(D) pour l'obtention des composés de formule I où X représente le groupe CH_2O , Y représente l'atome d'oxygène, $n = 1$, $p = 1$, Z représente un groupe NR_1R_2 et R, R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus,

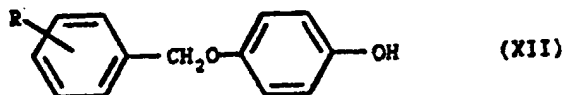
a) on soumet l'hydroquinone de formule :



à une substitution nucléophile par un chlorure de benzyle de formule :

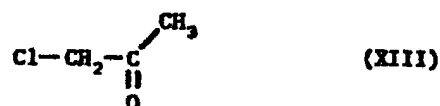


30 où R a la signification indiquée ci-dessus pour obtenir un éther de formule :

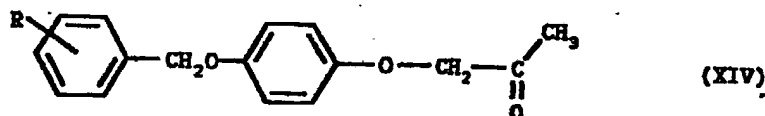


où R a la signification indiquée ci-dessus,

b) on soumet le phénol XII ainsi obtenu à une substitution nucléophile par la chloroacétone de formule :



pour obtenir un éther de formule :



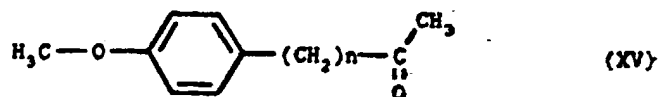
où R a la signification indiquée ci-dessus,

e) on soumet la cétone XIV ainsi obtenue à une amination réductrice pour obtenir un composé de formule I où X représente le groupe CH_2O , Y représente l'atome d'oxygène, $n = 1$, $p = 1$, Z représente un groupe NR_1R_2 et R, R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus,

d) si nécessaire, on salifie l'amine ainsi obtenue;

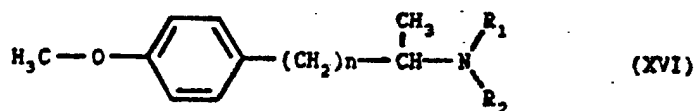
(E) pour l'obtention des composés de formule I où X représente le groupe CH_2O , Y représente une liaison simple, $n = 1, 2, 3$ ou 4 , $p = 1$, Z représente un groupe NR_1R_2 et R, R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus,

a) on soumet la cétone de formule :



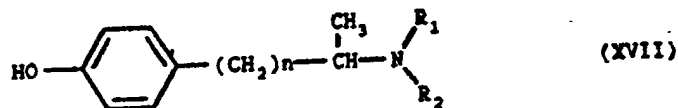
où n est égal à 1, 2, 3 ou 4

à une amination réductrice pour obtenir un composé de formule :



où n, R₁ et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus,

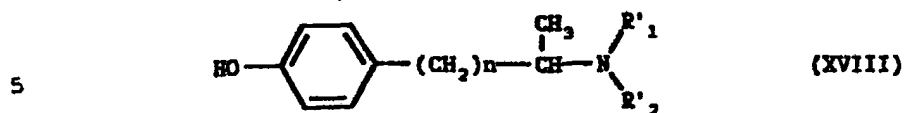
b) le composé de formule XVI est soumis à une déméthylation, notamment en présence d'un acide pour obtenir un phénol de formule :



où n, R₁ et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus,

c) si nécessaire on procède à une protection du groupement amino, notamment au moyen de

diterbutyldicarbonate pour obtenir un phénol de formule :

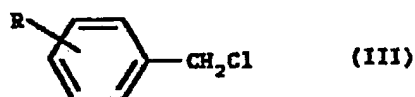


où n a la signification indiquée ci-dessus et où R'1 et R'2 ont les significations indiquées ci-dessus ou peuvent représenter un groupe protecteur, notamment le t-butyloxycarbonate,

10

d) le phénol de formule XVIII est soumis à une substitution nucléophile par un chlorure de benzyle de formule :

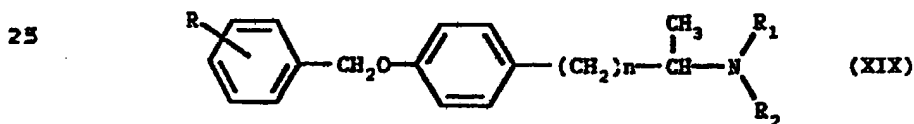
15



20

où R a la signification indiquée ci-dessus,

pour obtenir un éther de formule :



où R, n, R1 et R2 ont les significations indiquées ci-dessus,

30

e) si nécessaire on procède à une déprotection pour obtenir un composé de formule I où X représente le groupe CH2O, Y représente une liaison simple, p = 1, n = 1, 2, 3 ou 4, Z représente un groupe NR1R2 et R, R1 et R2 ont les significations indiquées ci-dessus,

35

f) si nécessaire, on salifie l'amine ainsi obtenue;

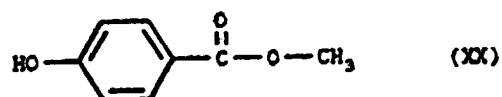
5

(F) pour l'obtention des composés de formule I où X représente le groupe CH_2O , Y représente le groupe CONH , $n = 2$, $p = 0$, Z représente un groupe NR_1R_2 ou un groupe OH et R, R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus,

10

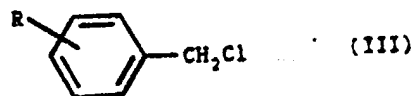
a) on soumet le phénol de formule :

15



à une substitution nucléophile par un chlorure de benzyle de formule :

20

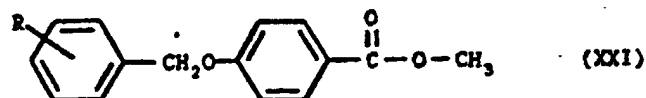


25

où R a la signification indiquée ci-dessus,

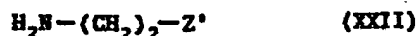
pour obtenir un éther de formule :

30



où R a la signification indiquée ci-dessus,

b) on soumet l'ester ainsi obtenu à une substitution nucléophile par une base de formule :



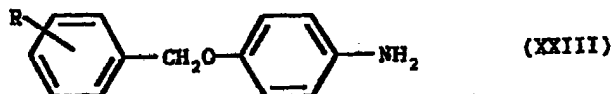
où Z' représente un groupe OH ou un groupe NR₁R₂ où R₁ et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus où représentent un groupe protecteur, notamment le groupe t-butyloxycarbonate,

c) si nécessaire on déprotège le composé ainsi obtenu pour obtenir un composé de formule I où X représente le groupe CH₂O, Y représente le groupe CONH, n = 2, p = 0, Z représente un groupe NR₁R₂ ou un groupe OH et R, R₁ et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus,

d) si nécessaire, on salifie l'amine obtenue quand Z' représente un groupe NR₁R₂ ;

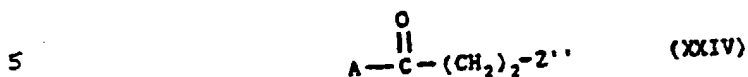
(G) pour l'obtention des composés de formule I où X représente le groupe CH₂O, Y représente le groupe NHCO, n = 2, p = 0, Z représente un groupe NR₁R₂ ou un groupe OR', où R' représente l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄ et R, R₁ et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus,

a) on soumet une amine de formule :



où R a la signification indiquée ci-dessus,

à une acylation par un composé de formule :



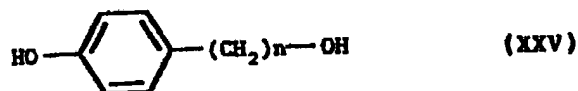
10 où A représente un atome d'halogène, un groupe OH ou une liaison simple, Z'' représente un atome d'oxygène lié par A au groupe CO lorsque A représente une liaison simple ou Z'' représente un groupe NR₁R₂ où R₁ et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus ou représentent un groupe protecteur, notamment le groupe t-butyloxy
15 carbonate, ou Z'' représente un groupe OR'₃ où R'₃ a la signification indiquée ci-dessus,

20 b) si nécessaire on déprotège le composé ainsi obtenu pour obtenir un composé de formule I où X représente le groupe CH₂O, Y représente le groupe NHCO, n = 2, p = 0, Z représente un groupe NR₁R₂ ou un groupe OR'₃ et R, R₁, R₂ et R'₃ ont les significations indiquées ci-dessus,

25 c) si nécessaire on salifie l'amine ainsi obtenue quand Z représente un groupe NR₁R₂ ;

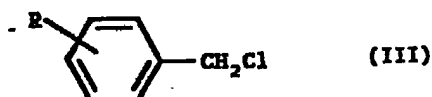
30 (H) pour l'obtention des composés de formule I où X représente le groupe CH₂O, Y représente une liaison simple, n est égal à 1, 2, 3 ou 4, p = 0, Z représente un groupe OR₃ et R, R₃ ont les significations indiquées ci-dessus,

a) on soumet le phénol de formule :



où n a la signification indiquée ci-dessus,

à une substitution nucléophile par un chlorure de
10 benzyle de formule :



où R a la signification indiquée ci-dessus,

pour obtenir un composé de formule I où R₃
représente l'atome d'hydrogène,

20 b) si nécessaire, on soumet le composé ainsi
obtenu :

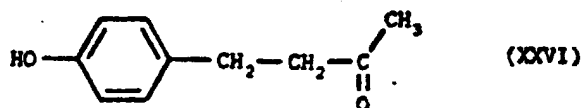
25 (i) à une alkylation, notamment par action d'un
iodure d'alkyle, pour obtenir un composé de
formule I où R₃ représente un groupe alkyle en C₁-
C₄, ou

30 (ii) à une estérification, notamment par action
d'un anhydride ou d'un chlorure d'acide, pour
obtenir un composé de formule I où R₃ représente
un groupe -COalk- où alk représente un groupe
alkyle en C₁-C₄.

35 (I) pour l'obtention des composés de formule I où X
représente le groupe CH₂O, Y représente une liaison

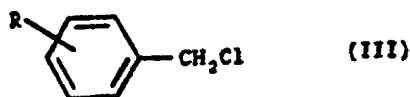
simple, n est égal à 2, p = 1, 2 représente le groupe OR₃ et R₁, R₂ ont les significations indiquées ci-dessus,

5 a) on soumet le phénol de formule :



10

à une substitution nucléophile par un chlorure de benzyle de formule :



15

où R à la signification indiquée ci-dessus,

20

b) on soumet la cétone ainsi obtenue à une réduction, notamment par action du tétrahydroborure de sodium,

25

c) si nécessaire on soumet le composé ainsi obtenu :

30

(i) à une alkylation, par exemple par action d'un iodure d'alkyle, pour obtenir un composé de formule I où R₃ représente un groupe alkyle en C₁-C₄, ou

35

(ii) à une estérification, notamment par action d'un anhydride ou d'un chlorure d'acide, pour obtenir un composé de formule I où R₃ représente un groupe -COalk- où alk représente un groupe alkyle en C₁-C₄.